República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0312927-6 A**

(22) Data de Depósito: 18/07/2003
(43) Data de Publicação: **12/07/2005**
(RPI 1801)

(51) Int. Cl^7.:
C07D 215/22
A61K 31/47
A61P 31/06
C07D 409/06
C07D 215/36
C07D 405/06
C07D 401/06
C07D 405/04
C07D 215/48
C07D 409/04
C07D 401/12
C07D 471/04

(54) Título: **DERIVADOS DE QUINOLINA E SEU USO COMO INIBIDORES MICOBACTERIAS**

(30) Prioridade Unionista: 25/07/2002 US 60/398,3711

(71) Depositante(s): Janssen Pharmaceutica N.V. (BE)

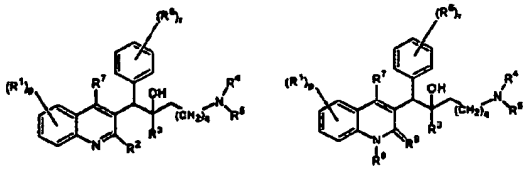
(72) Inventor(es): Jozef Franz Elizabetha Van Gestel, Jérôme Emile Georges Guillemont, Marc Gaston Venet, Hervé Jean Joseph Poignet, Laurence Françoise Bernadette Decrane, Daniel F. J. Vernier, Frank Christopher Odds

(74) Procurador: Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2003/050322 de 18/07/2003

(87) Publicação Internacional: WO 2004/011436 de 05/02/2004

(57) Resumo: "DERIVADOS DE QUINOLINA E SEU USO COMO INIBIDORES MICOBACTERIAIS". A presente invenção refere-se a novos derivados de quinolina substituídos de acordo com a fórmula genérica (Ia) ou a fórmula genérica (Ib), seus sais de adição ácido ou básica farmaceuticamente aceitáveis, suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido. Os compostos reivindicados são úteis para o tratamento de doenças micobacteriais, particularmente aquelas doenças causadas por micobactérias patogênicas como Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. avium e M. marinum. Em particular, compostos são reivindicados, nos quais, independentemente uns dos outros, R^1 é bromo, p = 1, R^2 é alquilóxi, R^3 é naftila ou fenila opcionalmente substituída, q = 1, R^4 e R^5 cada um independentemente, são hidrogênio, metila ou etila, R^6 é hidrogênio, r é igual a 0 ou 1 e R^7 é hidrogênio. É também reivindicada uma composição compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos reivindicados, o uso dos compostos ou composições reivindicadas para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças micobacteriais e um processo para preparação de compostos reivindicados.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE QUINOLINA E SEU USO COMO INIBIDORES MICOBACTERIAIS"**.

A presente invenção refere-se a novos derivados de quinolina substituídos úteis para o tratamento de doenças micobacteriais, particularmente aquelas doenças causadas por micobactérias patogênicas tais como *Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. avium* e *M. marinum.*

Antecedentes da Invenção

Mycobacterium tuberculosis é o agente causador de tuberculose (TB), uma infecção séria e potencialmente fatal com uma distribuição mundial. Estimativas da World Health Organization indicam que mais de 8 milhões de pessoas contraem TB cada ano, e 2 milhões de pessoas morrem de tuberculose anualmente. Na última década, casos de TB cresceram cerca de 20% em todo o mundo com a carga mais alta nas comunidades mais empobrecidas. Se estas tendências continuam, incidência de TB aumentará por 41% nos próximos vinte anos. Cinqüenta anos desde a introdução de uma quimioterapia eficaz, TB permanece após AIDS, a causa infecciosa líder de mortalidade adulta no mundo. Complicando a TB epidêmica está o surgimento de cepas resistentes a múltiplas drogas, e a simbiose mortal com HIV. Pessoas que são positivas – HIV e infectadas com TB são 30 vezes mais prováveis de desenvolverem TB ativa que pessoas que são negativas – HIV e TB é responsável pela morte de uma de cada três pessoas com HIV/AIDS em todo o mundo.

Abordagens existentes para tratamento de tuberculose envolvem, todas elas, a combinação de múltiplos agentes. Por exemplo, o regime recomendado pelo U.S. Public Health Service é uma combinação de isoniazid, rifampicin e pyrazinamide por dois meses, seguido por isoniazid e rifampicin sozinhos por ainda quatro meses. Estas drogas são continuadas por ainda sete meses em pacientes infectados com HIV. Para pacientes infectados com cepas resistentes a múltiplas drogas de *M. tuberculosis*, agentes tais como ethambutol, estreptomicina, canamicina, amikacina, capreomicina, ethionamide, ciclos serina, ciprofoxacin e ofloxacin são adicionados às terapias de combinação. Não existe agente simples que seja eficaz no trata-

mento clínico de tuberculose, nem qualquer combinação de agentes que ofereça a possibilidade de terapia de menos que seis meses de duração.

Existe uma alta necessidade médica de novas drogas que aperfeiçoem atuais tratamentos permitindo regimes que facilitem aquiescência de paciente e fornecedor. Menores regimes e aqueles que requerem menos supervisão são o melhor caminho para obtenção disto. Maior parte do benefício de tratamento surge nos primeiros 2 meses, durante a fase intensiva, ou bacterial, quando são dadas quatro drogas juntas; a carga bacterial é grandemente reduzida, e pacientes tornam-se não-infecciosos. A fase de continuação de 4 a 6 meses, ou esterilização, é requerida para eliminar bacilos persistentes e para minimizar o risco de recorrência. Uma potente droga esterilizante que encurta tratamento para 2 meses ou menos pode ser extremamente benéfica. Drogas que facilitam aquiescência requerendo supervisão menos intensiva também são necessárias. Obviamente, um composto que reduz ambos, comprimento total de tratamento e a freqüência de administração de droga pode prover o maior benefício.

Complicando a TB epidêmica está a crescente incidência de cepas resistentes a múltiplas drogas ou MDR-TB. Até quatro por cento de todos os casos em todo mundo são considerados MDR-TB – aqueles resistentes às drogas mais eficazes do padrão quatro – drogas, isoniazid e rifampin. MDR-TB é letal quando não tratada e não pode ser adequadamente tratada através de terapia padrão, assim tratamento requer até 2 anos de drogas de "segunda – linha". Estas drogas freqüentemente são tóxicas, caras e marginalmente eficazes. Na ausência de uma terapia eficaz, pacientes de MDR-TB infecciosos continuam a disseminar a doença, produzindo novas infecções com linhagens MDR-TB. Existe uma alta necessidade médica de uma nova droga com um novo mecanismo de ação, que seja provável de demonstrar atividade contra linhagens MDR.

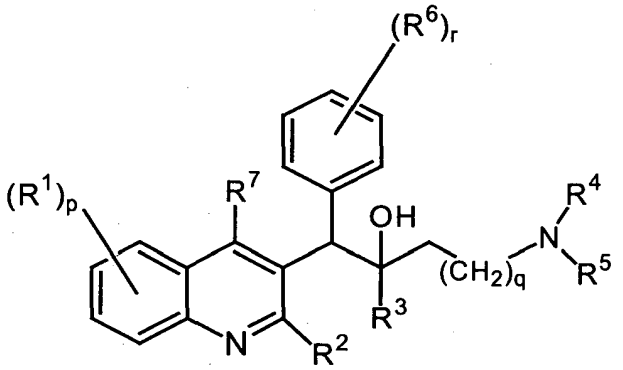
O propósito da presente invenção é prover novos compostos, em particular derivados de quinolina substituídos, tendo a propriedade de inibir crescimento de micobactérias e por isso úteis para o tratamento de doenças micobacteriais, particularmente aquelas doenças causadas por mico-

bactérias patogênicas tais como *Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. avium* e *M. marinum.*

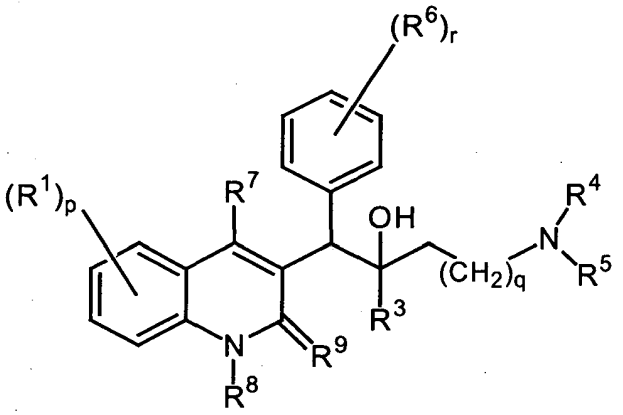
Quinolinas substituídas já foram mostradas em US 5 965 572 (The United States of América) para tratamento de infecções resistentes a antibióticos e em WO 00/34265 para inibir o crescimento de microorganismos bacteriais. Nenhuma destas publicações mostra os derivados de quinolina substituídos de acordo com a invenção.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a novos derivados de quinolina substituídos de acordo com a Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib)



(Ia)



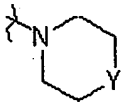
(Ib)

os seus sais de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitáveis, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, em que:

R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila, ou di(Ar)alquila;

p é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

R^2 é hidrogênio, hidróxi, tio, alquilóxi, alquilóxi alquilóxi, alquiltio,

mono ou di(alquil)amino ou um radical de fórmula  em que Y é CH_2, O, S, NH ou N-alquila;

R^3 é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

R^4 e R^5 cada um independentemente, são hidrogênio, alquila ou benzila; ou

R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinila, 2H-pirrolila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, imidazolidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila, e tiomorfolinila, opcionalmente substituído com alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila e pirimidinila;

R^6 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou dois radicais R^6 vicinais podem ser tomados juntos para formação de um radical bivalente de fórmula =C-C=C=C-;

r é um número inteiro igual a 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

R^7 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

R^8 é hidrogênio ou alquila;

R^9 é oxo; ou

R^8 e R^9 juntos formam o radical =N-CH=CH-;

alquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquilóxi, ou oxo;

Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, ace-

naftila, tetraidronaftila, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4] dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode estar substituído sobre um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos de halo.

Os compostos de acordo com a Fórmula (Ia) e (Ib) são interrelacionados em que, por exemplo, um composto de acordo com a Fórmula (Ib), com R^9 igual a oxo é o equivalente tautomérico de um composto de acordo com a Fórmula (Ia) com R^2 igual a hidróxi (tautomerismo ceto – enol).

Descrição Detalhada

Na estrutura deste pedido de patente, alquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono opcionalmente pode estar substituído com halo, hidróxi, alquilóxi, ou oxo. Preferivelmente alquila é metila, etila ou ciclohexilmetila.

Na estrutura deste pedido de patente, Ar é um homo ciclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetraidro-naftila, cada opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila, e mono- ou dialquil aminocarbonila. Preferivelmente, Ar é naftila ou fenila, cada opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes halo.

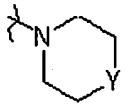
Na estrutura deste pedido de patente, Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode estar substituído sobre um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi. Preferivelmente, Het é tienila.

Na estrutura deste pedido de patente, halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono, em que um ou mais átomos de carbono são substituídos com um ou mais átomos de halo. Preferivelmente, halo é bromo, flúor ou cloro e preferivelmente, haloalquila é trifluormetila.

Preferivelmente, a invenção refere-se a compostos de Fórmulas (Ia) e (Ib) em que:

R^1 é hidrogênio, halo, ciano, Ar, Het, alquila e alquilóxi;

p é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

R^2 é hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, alquiloxialquilóxi, alquiltio ou um radical de fórmula  em que Y é O;

R^3 é alquila, Ar, Ar-alquila, ou Het;

q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, ou 3;

R^4 e R^5 cada um independentemente, são hidrogênio, alquila ou benzila; ou

R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinila, imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, pirazinila, morfolinila, e tiomorfolinila, opcionalmente substituído com alquila e pirimidinila;

R^6 é hidrogênio, halo ou alquila; ou

dois radicais R^6 vicinais podem ser tomados juntos para formarem um radical bivalente de fórmula =C-C=C=C-;

r é um inteiro igual a 1; e

R^7 é hidrogênio;

R^8 é hidrogênio ou alquila;

R^9 é oxo; ou

R^8 e R^9 juntos formam o radical =N-CH=CH-;

alquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligado a um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; em que cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com halo ou hidróxi;

Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetraidronaftila, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, haloalquila, ciano, alquilóxi e morfolinila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinila, furanila, tienila, piridinila, pirimidinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4]dioxinila ou benzo[1,3] dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode estar substituído sobre um átomo de carbono com 1, 2 ou 3

substituintes alquila; e

halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro, e bromo.

Para compostos de acordo com qualquer fórmula (Ia) e (Ib), preferivelmente, R^1 é hidrogênio, halo, Ar, alquila ou alquilóxi. Mais preferivelmente, R^1 é halo. Mais preferivelmente R^1 é bromo.

Preferivelmente, p é igual a 1.

Preferivelmente, R^2 é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio. Mais preferivelmente, R^2 é alquilóxi. Mais preferivelmente, R^2 é metilóxi.

Preferivelmente, R^3 é naftila, fenila ou tienila, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes, este substituinte preferivelmente sendo um halo ou haloalquila, mais preferivelmente sendo um halo. Mais preferivelmente, R^3 é naftila ou fenila. Mais preferivelmente, R^3 é naftila.

Preferivelmente, q é igual a zero, 1 ou 2. Mais preferivelmente, q é igual a 1.

Preferivelmente, R^4 e R^5 cada um independentemente, são hidrogênio, ou alquila, mais preferivelmente hidrogênio, metila ou etila, mais preferivelmente metila.

Preferivelmente R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo de imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila, e tiomorfolinila, opcionalmente substituído com alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, alquiltio, alquilóxialquila, ou alquiltioalquila, preferivelmente substituído com alquila, mais preferivelmente substituído com metila ou etila.

Preferivelmente, R^6 é hidrogênio, alquila ou halo. Mais preferivelmente, R^6 é hidrogênio. Preferivelmente r é 0, 1 ou 2.

Preferivelmente, R^7 é hidrogênio ou metila.

Para compostos de acordo com a fórmula (Ib) somente, preferivelmente, R^8 é alquila, preferivelmente metila e R^9 é oxigênio.

Um grupo interessante de compostos são aqueles compostos de acordo com a Fórmula (Ia), os seus sais de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitáveis, as suas formas estereoquimicamente isoméri-

cas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, onde R^1 é hidrogênio, halo, Ar, alquila ou alquilóxi, p = 1, R^2 é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio, R^3 é naftila, fenila, ou tienila, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo de halo e haloalquila, q = 0, 1, 2 ou 3, R^4 e R^5 cada um independentemente, são hidrogênio ou alquila ou R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo de imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila e tiomorfolinila, R^6 é hidrogênio, alquila ou halo, r é igual a 0 ou 1 e R^7 é hidrogênio.

Mais preferivelmente, o composto é:

- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(3,5-diflúor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,5-diflúor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-diflúor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(2-flúor-fenil)-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-p-tolil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-metil amino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol; e
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-flúor-fenil)-1-fenil-butan-2-ol,

os seus sais de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitáveis, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido.

Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis são definidos para compreenderem as formas de sal de adição de ácido não-tóxicas terapeuticamente ativas que os compostos de Fórmula (Ia) e (Ib) são

capazes de formar. Os ditos sais de adição de ácido podem ser obtidos por tratamento de forma base dos compostos de acordo com Fórmula (Ia) e (Ib) com apropriados ácidos, por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido halídrico, em particular ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, e ácido fosfórico; ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanóico; ácido lático, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido p-aminossalicílico, e ácido pamóico.

Os compostos de acordo com a Fórmula (Ia) e (Ib) contendo prótons ácidos também podem ser convertidos em suas formas de sal de adição de base não-tóxicas terapeuticamente ativas através de tratamento com apropriadas bases orgânicas e inorgânicas. Apropriadas formas de sais base compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, em particular sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, sais com bases orgânicas, por exemplo, benzathine, N-metil-D-glucamina, sais hibramina, e sais com aminoácidos, por exemplo, arginina e lisina.

Ao contrário, as ditas formas de sal de adição de ácido ou de base podem ser convertidas nas formas livres através de tratamento com um ácido ou base apropriado.

O termo sal de adição como usado na estrutura deste pedido de patente também compreende os solvatos que os compostos de acordo com fórmula (Ia) e (Ib) assim como seus sais, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidratos e alcoolatos.

O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como aqui usado define todas as formas isoméricas possíveis que os compostos de Fórmula (Ia) e (Ib) podem possuir. A menos que de outro modo mencionado ou indicado, a designação química de compostos representa a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, as ditas misturas contendo todos os diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecu-

lar básica. Mais em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R- ou S-; substituintes sobre radicais saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes podem ter tanto a configuração cis- como trans-. Formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (Ia) e (Ib) são obviamente pretendidas serem abrangidas no escopo desta invenção.

Seguindo convenções de nomenclatura – CAS, quando dois centros estereogênicos de conhecida configuração absoluta estão presentes em uma molécula, um descritor (descriptor) R ou S é designado (baseado em regra de seqüência de Cahn-Ingold-Prelog) para o centro quiral de menor número, o centro de referência. A configuração do segundo centro estereogênico é indicada usando descritores relativos [R*,R*] ou [R*,S*], onde R* é sempre especificado como o centro de referência e [R*,R*] indica centros com a mesma quiralidade e [R*,S*] indica centros de quiralidade diferente. Por exemplo, se o centro quiral de menor numeração na molécula tem uma configuração S e o segundo centro é R, o descritor estéreo pode ser especificado como S-[R*,S*]. Se "α" e "β" são usados: a posição do substituinte de mais alta prioridade sobre o átomo de carbono assimétrico no sistema de anel tendo o número de anel mais baixo, está arbitrariamente sempre na posição "α" do plano médio determinado pelo sistema de anel. A posição do substituinte de mais alta prioridade sobre o outro átomo de carbono assimétrico no sistema de anel em relação à posição do substituinte de mais alta prioridade sobre o átomo de referência é denominada "α", se está sobre o mesmo lado do plano médio determinado pelo sistema de anel, ou "β", se está sobre o outro lado do plano médio determinado pelo sistema de anéis.

Compostos de fórmula (Ia) e (Ib) e alguns dos compostos intermediários invariavelmente têm pelo menos dois centros estereogênicos em sua estrutura que podem conduzir a pelo menos 4 estruturas estereoquimicamente diferentes.

As formas tautoméricas dos compostos de fórmula (Ia) e (Ib) são pretendidas compreenderem aqueles compostos de Fórmula (Ia) e (Ib) onde, por exemplo, um grupo enol é convertido em um grupo ceto (tautomerismo ceto – enol).

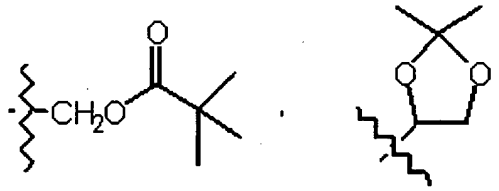
As formas N-óxido dos compostos de acordo com a Fórmula (Ia) e (Ib) são pretendidas compreenderem aqueles compostos de Fórmula (Ia) e (Ib) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados ao assim chamado N-óxido, particularmente aqueles N-óxidos em que o nitrogênio do radical amina é oxidado.

Os compostos de Fórmula (Ia) e (Ib) como preparados nos processos descritos abaixo podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de Fórmula (Ia) e (Ib) podem ser convertidos nas correspondentes formas de sal diastereoméricas através de reação com um apropriado ácido quiral. As ditas formas de sal diasteroméricas são subseqüentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionada e os enantiômeros são liberados das mesmas por álcali. Uma maneira alternativa de separação de formas enantioméricas dos compostos de Fórmula (Ia) e (Ib) envolve cromatografia líquida usando uma fase estacionária quiral. As ditas formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser derivadas das correspondentes formas estereoquimicamente isoméricas puras dos apropriados materiais de partida, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente. Preferivelmente se um estereoisômero específico é desejado, o dito composto será sintetizado por processos estereoespecíficos de preparação. Estes processos vantajosamente empregarão materiais de partida enantiomericamente puros.

A invenção também compreende compostos derivados (usualmente chamados "pró-drogas") dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção, que são degradados in vivo para renderem os compostos de acordo com a invenção. Pró-drogas são usualmente (mas nem sempre) de menor potência no receptor alvo que os compostos aos quais elas são degradadas. Pró-drogas são particularmente úteis quando o desejado composto tem propriedades químicas ou físicas que tornam sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, o desejado composto pode ser somente pobremente solúvel, ele pode ser pobremente transportado

através do epitélio de mucosa, ou ele pode ter uma meia – vida em plasma indesejavelmente curta. Ainda discussão sobre pró-drogas pode ser encontrada em Stella, V.J. et al., "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176, e *Drugs*, 1985, 29, pp. 455-473.

Formas pró-droga dos compostos farmacologicamente ativos de acordo com a invenção geralmente serão compostos de acordo com a fórmula (Ia) e (Ib), os seus sais de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitáveis, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas, e as suas formas N-óxido, tendo um grupo ácido que é esterificado ou amidado. Incluídos em tais grupos ácidos esterificados são grupos da fórmula $-COOR^x$, onde R^x é uma alquila C_{1-6}, fenila, benzila ou um dos seguintes grupos:



Grupos amidados incluem grupos da fórmula $-CONR^yR^z$, em que R^y é H, alquila C_{1-6}, fenila ou benzila e R^z é –OH, H, alquila C_{1-6}, fenila ou benzila.

Compostos de acordo com a invenção tendo um grupo amino podem ser derivados com uma cetona ou um aldeído tal como formaldeído para formação de uma base Mannich. Esta base hidrolisará com cinéticas de primeira ordem em solução aquosa.

Os compostos de acordo com a invenção surpreendentemente foram mostrados serem apropriados para o tratamento de doenças micobacteriais, particularmente aquelas doenças causadas por micobactérias patogênicas como *Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. avium* e *M. marinum*. A presente invenção assim também refere-se a compostos de Fórmula (Ia) e (Ib) como definidas anteriormente, os seus sais de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitáveis, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, para uso como uma medicação.

A invenção também refere-se a uma composição compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção. Os compostos de acordo com a invenção podem ser formulados em várias formas farmacêuticas para propósitos de administração. Como composições apropriadas podem ser citadas todas as composições usualmente empregadas para drogas de administração sistêmica. Para preparação de composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do particular composto, opcionalmente em forma de sal de adição, como o ingrediente ativo é combinada em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, cujo veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejáveis em forma de dosagem unitária apropriada, em particular, para administração oral ou através de injeção parenteral. Por exemplo, na preparação de composições em forma de dosagem oral, quaisquer dos meios farmacêuticos usuais podem ser empregados como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois, e semelhantes no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires, emulsões e soluções; ou veículos sólidos como amidos, açúcares, caulim, diluentes, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e semelhantes no caso de pós, pílulas, cápsulas, e comprimidos. Devido à sua facilidade em administração, tabletes e cápsulas representam as formas de dosagem unitária orais mais vantajosas em cujo caso veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo usualmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar solubilidade, possam ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e solução de glicose. Suspensões injetáveis também podem ser preparadas em cujo caso apropriados veículos líquidos, agentes de suspensão e semelhantes podem ser empregados. Também incluídas são preparações de forma sólida que são pretendidas serem convertidas, justo antes de uso,

em preparações de forma líquida.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica preferivelmente compreenderá de 0,05 a 99% em peso, mais preferivelmente de 0,1 a 70% em peso do ingrediente ativo, e, de 1 a 99,95% em peso, mais preferivelmente de 30 a 99,9% em peso de um veículo farmaceuticamente aceitável, todas as percentagens sendo baseadas na composição total.

A composição farmacêutica adicionalmente pode conter vários outros ingredientes conhecidos na técnica, por exemplo, um lubrificante, agente estabilizante, agente tamponante, agente emulsificante, agente regulador de viscosidade, tensoativo, conservante, flavorizante ou corante.

É especialmente vantajoso formular-se as composições farmacêuticas mencionadas anteriormente em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária como aqui usada refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o desejado efeito terapêutico em associação com o requerido veículo farmacêutico. Exemplos de tais formas de dosagem unitária são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pós, wafers, supositórios, soluções ou suspensões injetáveis, e semelhantes, e seus múltiplos segregados. A dosagem diária do composto de acordo com a invenção irá, é claro, variar com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença micobacterial indicada. Entretanto, em geral, resultados satisfatórios serão obtidos quando o composto de acordo com a invenção é administrado em uma dosagem diária não excedendo 1 grama, por exemplo, na faixa de 10 a 50 mg/kg de peso de corpo.

Ainda, a presente invenção também refere-se ao uso de um composto de Fórmula (Ia) e (Ib), os seus sais de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitáveis, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido, assim como quaisquer das suas composições farmacêuticas mencionadas anteriormente

para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças micobacteriais.

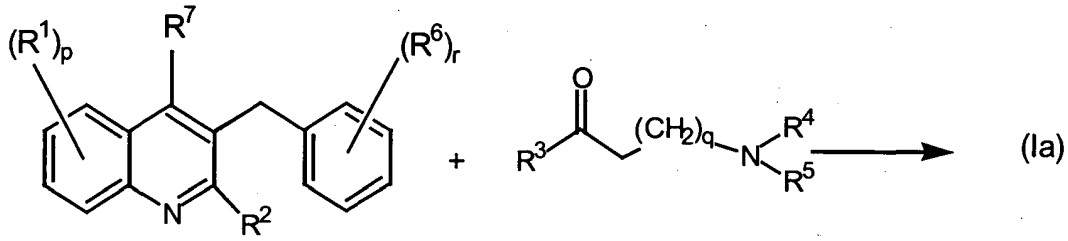
Da mesma maneira, em um outro aspecto, a invenção provê um processo de tratamento de um paciente sofrendo de, ou em risco de, uma doença micobacterial, que compreende administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou composição farmacêutica de acordo com a invenção.

Preparação Geral

Os compostos de acordo com a invenção geralmente podem ser preparados através de uma sucessão de etapas, cada uma das quais é conhecida por aqueles versados na técnica.

Em particular, os compostos de acordo com Fórmula (Ia) podem ser preparados por reação de um composto intermediário de Fórmula (II) com um composto intermediário de Fórmula (III) de acordo com o seguinte esquema de reação (1):

Esquema 1

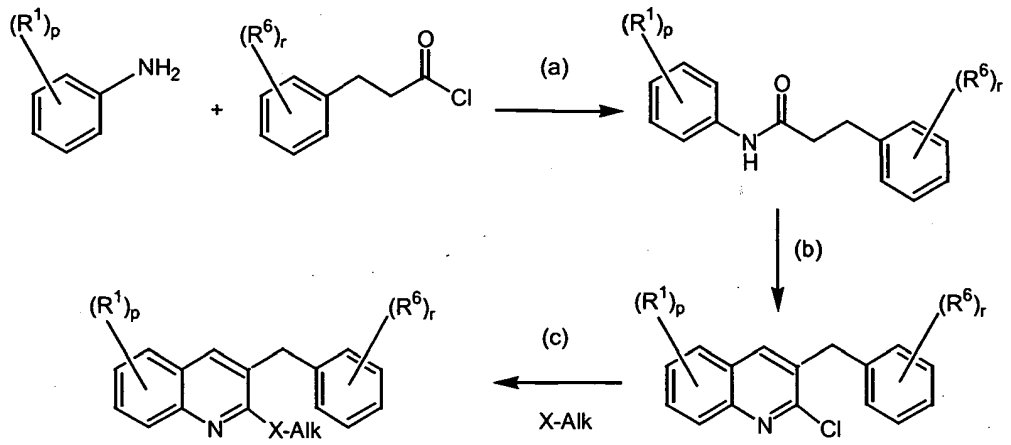


(II) (III)

usando BuLi em uma mistura de DIPA e THF, em que todas as variáveis são definidas como na Fórmula (Ia). Agitação pode aperfeiçoar a taxa da reação. A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura variando entre –20 e –70°C.

Os materiais de partida e os compostos intermediários de fórmulas (II) e (III) são compostos que são tanto comercialmente disponíveis como podem ser preparados de acordo com procedimentos de reação convencionais geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, compostos intermediários de Fórmula (II-a) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (2):

Esquema 2



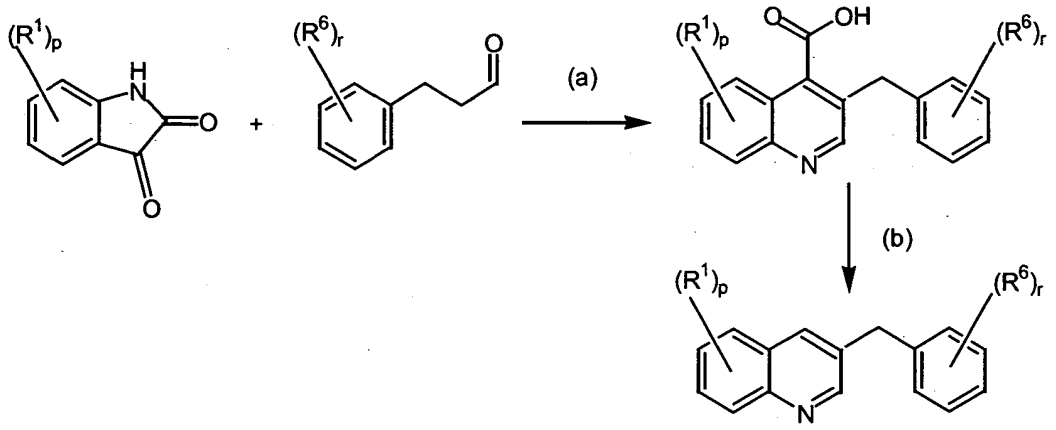
(II-a)

em que todas as variáveis são definidas como nas fórmulas (Ia) e (Ib). Esquema de reação (2) compreende etapa (a) onde uma anilina apropriadamente substituída é reagida com um apropriado cloreto de acila tal como cloreto de 3-fenilpropionila, cloreto de 3-fluorbenzenopropionila, ou cloreto de p-clorobenzenopropionila, na presença de uma base apropriada, tal como trietil amina e um solvente inerte à reação apropriado, tal como cloreto de metileno ou dicloreto de etileno. A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura variando entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma etapa seguinte (b) o produto de adição obtido na etapa (a) é reagido com cloreto de fosforila ($POCl_3$) na presença de N,N-dimetilformamida (formilação de Vilsmeier-Haack seguida por ciclização). A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura variando entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma etapa seguinte (c) um específico grupo R^3, em que R^3 é um radical alquilóxi ou alquiltio é introduzido através de reação de composto intermediário obtido na etapa (b) com um composto X-Alk, em que X=S ou O e Alk é um grupo alquila como definido nas fórmulas (Ia) e (Ib).

Compostos intermediários de acordo com a Fórmula (II-b) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (3), em que em uma primeira etapa (a) uma indol-2,3-diona substituída é reagida com um 3-fenilpropionaldeído substituído na presença de uma base apropri-

ada tal como hidróxido de sódio (reação Pfitzinger), após o que o composto ácido carboxílico em uma etapa seguinte (b) é descarboxilado em alta temperatura na presença de um apropriado solvente inerte à reação tal como éter difenílico.

Esquema 3



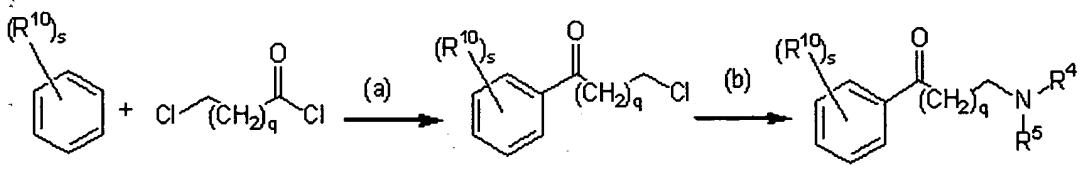
(II-b)

É evidente que no que foi descrito anteriormente e nas reações que se seguem, os produtos de reação podem ser isolados do meio de reação e, se necessário, ainda purificados de acordo com as metodologias geralmente conhecidas na técnica, tais como extração, cristalização e cromatografia. É ainda evidente que produtos de reação que existem em mais de uma forma enantiomérica, podem ser isolados de sua mistura através de técnicas conhecidas, em particular cromatografia preparativa, tal como HPLC preparativa. Tipicamente, compostos de fórmulas (Ia) e (Ib) podem ser separados em suas formas isoméricas.

Os compostos intermediários de Fórmula (III) são compostos que são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com convencionais procedimentos de reação geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, compostos intermediários de Fórmula (III-a) onde R^3 é Ar substituído com s substituintes R^{10}, em que cada R^{10} é independentemente selecionado do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, aminocarbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila e s é um número inteiro igual a zero, 1, 2 ou 3, pode ser preparado de acordo com o

seguinte esquema de reação (4):

Esquema 4



O esquema de reação (4) compreende etapa (a) na qual uma fenila apropriadamente substituída é reagida por reação de Friedel-Craft com um apropriado cloreto de acila tal como cloreto de 3-cloropropionila ou cloreto de 4-clorobutirila, na presença de um ácido de Lewis apropriado, tal como $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ ou $ZnCl_2$ e um solvente inerte à reação apropriado, tal como cloreto de metileno, ou dicloreto de etileno. A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura variando entre temperatura ambiente e temperatura de refluxo. Em uma etapa seguinte (b) um grupo amino ($-NR_4R_5$) é introduzido por reação de composto intermediário obtido na etapa (a) com uma amina primária ou secundária.

Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção sem ser limitada aos mesmos.

Parte Experimental

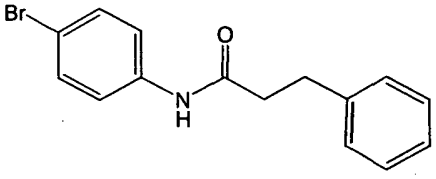
De alguns compostos a configuração estereoquímica absoluta do átomo(s) de carbono estereogênico ali não foi experimentalmente determinada. Naqueles casos a forma estereoquimicamente isomérica que foi primeiro isolada é designada como "A" e a segunda como "B", sem ainda referência à real configuração estereoquímica. Entretanto, as ditas formas isoméricas "A" e "B" podem ser caracterizadas sem ambigüidade por aqueles versados na técnica, usando processos conhecidos na técnica como, por exemplo, difração de raios X. O processo de isolamento é descrito em detalhes abaixo.

Daqui por diante, "DMF" é definida como N,N-dimetilformamida, "DIPE" é definido como éter diisopropílico, "THF" é definido como tetrahidrofurano.

A. Preparação dos compostos intermediários

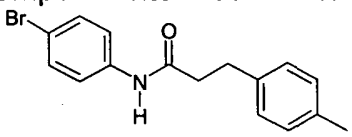
Exemplo A1

Preparação de composto intermediário 1



Cloreto de benzenopropanoíla (0,488 mol) foi adicionado em gotas em temperatura ambiente a uma solução de 4-bromo-benzenamina (0,407 mol) em Et_3N (70 ml) e CH_2Cl_2 (700 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por toda a noite. A mistura foi vertida em água e NH_4OH concentrado, e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico. O resíduo (119,67 g) foi tomado em CH_2Cl_2 e lavado com HCl 1N. A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. Rendimento: 107,67 g de composto intermediário 1.

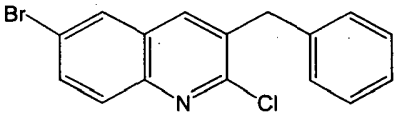
Preparação de composto intermediário 9



Da mesma maneira composto intermediário 9 foi preparado da mesma maneira como composto intermediário 1 mas usando cloreto de 4-metil-benzenopropanoíla.

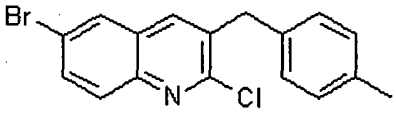
Exemplo A2

Preparação de composto intermediário 2



A reação foi realizada duas vezes. $POCl_3$ (1,225 mol) foi adicionado em gotas a 10°C a DMF (0,525 mol). Então composto intermediário 1 (preparado de acordo com A1) (0,175 mol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por toda a noite a 80°C, vertida sobre gelo e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O produto foi usado sem ainda purificação. Rendimento: (77,62 g; rendimento = 67%).

Preparação de composto intermediário 10

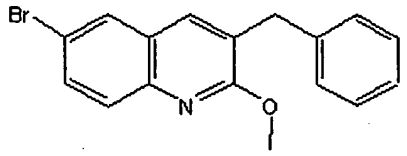


Da mesma maneira, composto intermediário 10 foi preparado da

mesma maneira como composto intermediário 2, partindo de composto intermediário 9 (preparado de acordo com A1).

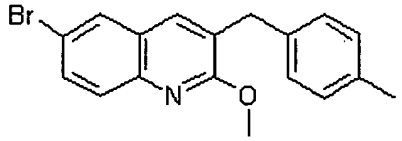
Exemplo A3

Preparação de composto intermediário 3



Uma mistura de composto intermediário 2 (preparada de acordo com A2) (0,233 mol) em CH_3ONa (30%) em metanol (222,32 ml) e metanol (776 ml) foi agitada e refluxada por toda noite, então vertida sobre gelo e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2 / ciclohexano 20/80 e então 100/0; 20-45 μm). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 25 g de composto intermediário 3 (Rendimento = 33%; p.f.: 84°C) como um pó branco.

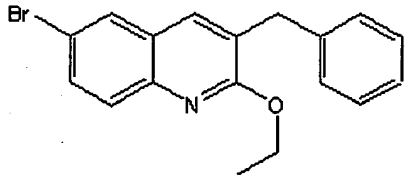
Preparação de composto intermediário 11



Da mesma maneira, composto intermediário 11 foi preparado como composto intermediário 3, partindo de composto intermediário 10 (preparado de acordo com A2).

Exemplo A4

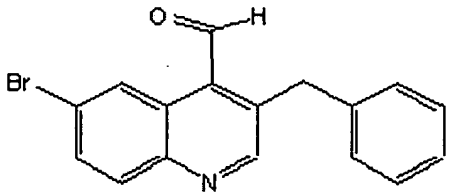
Preparação de composto intermediário 4



Uma mistura de composto intermediário 2 (preparado de acordo com A2)(0,045 mol) em NaOEt 21% em etanol (50 ml) e etanol (150 ml) foi agitada e refluxada por 12 horas. A mistura foi vertida sobre gelo e extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. Rendimento: 15,2 g de composto intermediário 4 (98%).

Exemplo A5

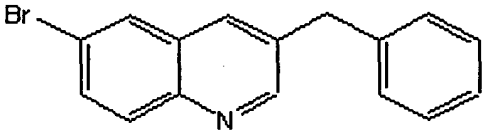
Preparação de composto intermediário 5



Uma mistura de 5-bromo-1H-indol-2,3-diona (0,28 mol) em NaOH 3N (650 ml) foi agitada e aquecida a 80°C por 30 minutos, então resfriada para temperatura ambiente. Benzenopropanal (0,28 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada e refluxada por toda noite. A mistura foi deixada resfriar para temperatura ambiente e acidulada até pH = 5 com HOAc. O precipitado foi filtrado, lavado com H_2O e seco (vácuo). Rendimento: 50 g de composto intermediário 5 (52%).

Exemplo A6

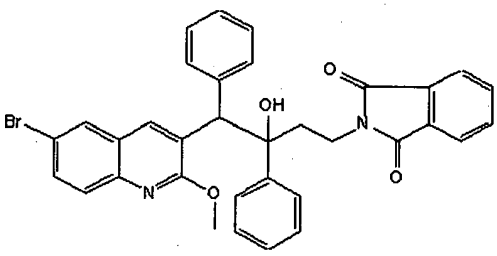
Preparação de composto intermediário 6



Uma mistura de composto intermediário 5 (preparado de acordo com A5)(0,035 mol) em éter difenílico (100 ml) foi agitada e aquecida a 300°C por 8 horas, então deixada resfriar para temperatura ambiente. Este procedimento foi realizado quatro vezes. As quatro misturas foram combinadas e então purificadas por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2;CH_3OH 100/0, então 99/1). As frações puras foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 25,6 g de composto intermediário 6 (61%).

Exemplo A7

Preparação de composto intermediário 7 e 8



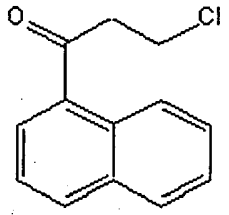
Intermediário 7=(A)
Intermediário 8 = (B)

nBuLi 1,6 M (0,13 mol) foi adicionado em gotas a –10°C sob fluxo de N_2 a uma mistura de N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,13 mol) em THF (300 ml). A mistura foi agitada a –10°C por 20 minutos e então resfriada para –70°C. Uma solução de composto intermediário 3 (preparado de acordo com

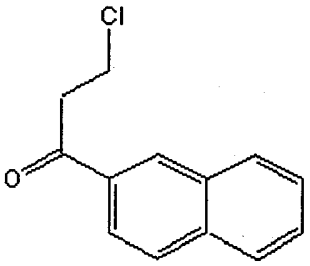
A3)(0,1 mol) em THF (300 ml) foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada a –70°C por 45 minutos. Uma solução de 2-(3-oxo-3-fenilpropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,13 mol) em THF (300 ml) foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada a –70°C por 1 hora, então levada para –40°C, agitada a –40°C por 2 horas, hidrolizada a –40°C com H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (40 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclo hexano/EtOAc 85/15). Duas frações puras foram coletadas e seus solventes foram evaporados. Rendimento: 1,8 g de composto intermediário 7 (3%) e 5,3 g de composto intermediário 8 (9%).

Exemplo A8

Preparação de composto intermediário 12 e 13



Intermediário 12

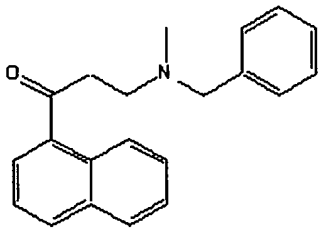


Intermediário 13

Uma mistura de cloreto de alumínio (34,3 g, 0,257 mol) e cloreto de 3-cloropropionila (29,7 g, 0,234 mol) em dicloroetano (150 ml) foi agitada a 0°C. Uma solução de naftaleno (30 g, 0,234 mol) em dicloroetano (50 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 5°C por 2 horas e vertida sobre água gelada. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (56 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclohexano / CH_2Cl_2:60/40; 20-45 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado para render composto intermediário 12 (31 g; Rendimento = 61%) como um óleo. A segunda fração (14 g) foi tomada em DIPE para render composto intermediário 13 (8,2 g; rendimento = 16%; p.f.: 68°C) como um sólido amarelo-claro.

Exemplo A9

Preparação de composto intermediário 14

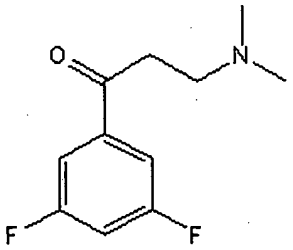


Intermediário 14

Uma mistura do composto intermediário 12 (preparado de acordo com A8)(3g; 0,0137 mol), N-benzilmetil amina (2 ml; 0,0150 mol) em acetonitrila (100 ml) foi agitada a 80°C por 2 horas. Em temperatura ambiente (TA) água foi adicionada. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi separada e seca ($MgSO_4$), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (6g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/MeOH: 97/3; 20-45 μm) para render BB1 (4,2 g; rendimento quantitativo) como um óleo, rendendo composto intermediário 14.

Exemplo A10

Preparação de composto intermediário 15

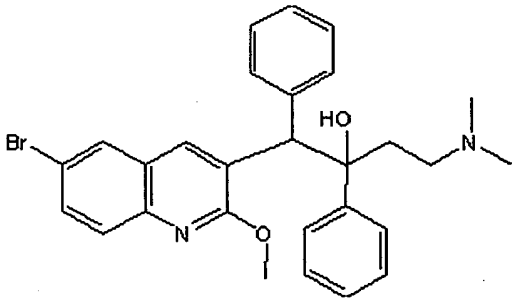


Uma mistura de 3,5-difluoracetofenona (comercialmente disponível)(25 g; 0,16 mol), cloridrato de dietilamina (52 g; 0,64 mol), paraformaldeído (19 g; 0,63 mol) em HCl concentrado (5 ml) e etanol (300 ml) foi agitada a 80°C por 16 horas. A mistura foi evaporada à secura e o resíduo tomado com HCl 3 N (50 ml). Esta mistura foi extraída com Et_2O (3x30 ml). A camada orgânica foi coletada e basificada com K_2CO_3 (aq. 10%). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ e evaporada. O produto, composto intermediário 15 foi usado sem ainda purificação para a etapa seguinte (23,7 g; rendimento: 69%) como um óleo.

B. Preparação dos compostos finais

Exemplo B1

Preparação de compostos finais 1, 2, 3 e 4

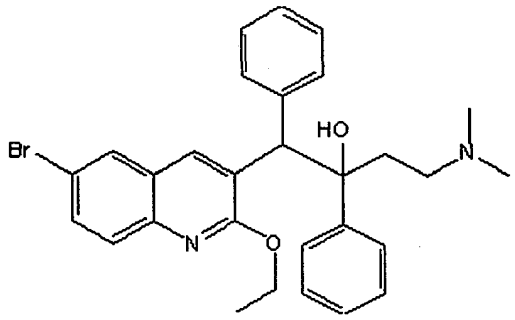


Composto 1 (A1)
Composto 2 (A2)
Composto 3 (A)
Composto 4 (B)

nBuLi 1,6 M (0,067 mol) foi lentamente adicionado a –20°C sob fluxo de N_2 a uma solução de N-(1-metil etil)-2-propanamina (0,067 mol) em THF (100 ml). A mistura foi resfriada para –70°C. Uma solução de composto intermediário 3 (preparado de acordo com A3) (0,122 mol) em THF (200 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 30 minutos. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,146 mol) em THF (100 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a –70°C por 1 hora, então hidrolizada a –30°C com água gelada e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (67 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 20-45 μm). Duas frações foram coletadas e seus solventes foram evaporados. Fração 1 (7,2 g) foi cristalizada de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 6,5 g de diastereoisômero A (composto final 3)(p.f.: 172°C)(10%) como um sólido branco. Fração 2 (13 g) foi cristalizada a partir de 2-propanona e éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 11 g de diastereoisômero B (composto final 4)(p.f.: 170°C)(17%) como um sólido branco. Parte de fração de composto final 3 (4 g) foi separada em seus enantiômeros por cromatografia de coluna (eluente: hexano / 2-propanol 99,9/0,1; coluna: CHIRACEL OD). Duas frações puras foram coletadas e seus solventes foram evaporados. O resíduo foi cristalizado a partir de pentano. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,7 g de enantiômero A1 (composto final 1)(p.f.: 194°C) e 0,6 g de enantiômero A2 (composto final 2)(p.f.: 191°C) como um sólido branco.

Exemplo B2

Preparação de compostos finais 5 e 6

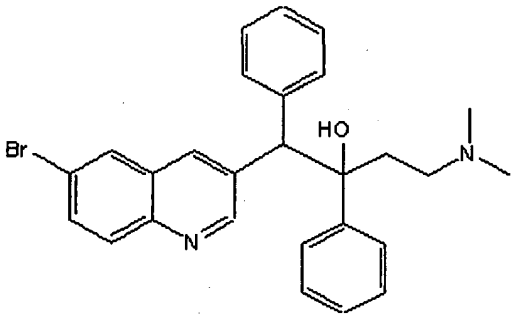


Composto 5 (A)
Composto 6 (B)

nBuLi 1,6 M (0,048 mol) foi lentamente adicionado a –20°C a uma solução de N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,048 mol) em THF (70 ml). A mistura foi novamente resfriada para –70°C. Uma solução de composto intermediário 4 (preparado de acordo com A4)(0,044 mol) em THF (150 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada em –70°C por 30 minutos. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0, 053 mol) em THF (100 ml) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a –70°C por uma hora, hidrolizada a –30°C com água gelada e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (23,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99,5/0,5/0,1; 15-40 μm). Duas frações puras foram coletadas e seus solventes foram evaporados. O resíduo foi cristalizado a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,7 g de composto final 5 (3%)(p.f.: 162°C) como um sólido branco e 1 g de composto final 6 (5%)(p.f.: 74°C) como um sólido branco.

Exemplo B3

Preparação de compostos finais 7 e 8



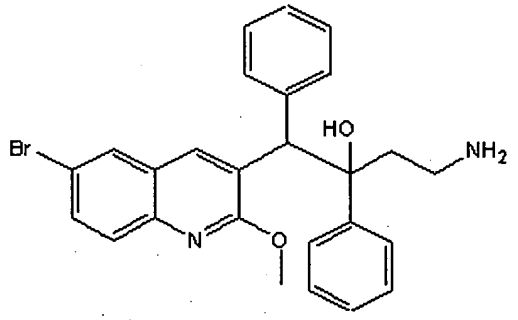
Composto 7 (A)
Composto 8 (B)

nBuLi (1,6 M)(0,070 mol) foi adicionado em gotas a –30°C sob

fluxo de N_2 a uma solução de N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,070 mol) em THF (70 ml). A mistura foi agitada a –20°C por 30 minutos, então resfriada para –70°C. Uma solução de composto intermediário 6 (preparado de acordo com A6)(0,046 mol) em THF (130 ml) foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada a –70°C por 45 minutos. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propanona (0,056 mol) em THF (100 ml) foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada a –70°C por 2 horas, hidrolisada com água – gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (23,6 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 15-40 μm). Duas frações puras foram coletadas e seus solventes foram evaporados. Fração 1 (4 g) foi cristalizada a partir de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 1,7 g de composto final 7 (p.f.: 98°C)(7,6%). Fração 2 (3,5 g) foi cristalizada a partir de éter dietílico / EtOAc. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 2,2 g de composto final 8 (p.f.: 180°C)(9,8%) como um sólido branco.

Exemplo B4

Preparação de composto final 9

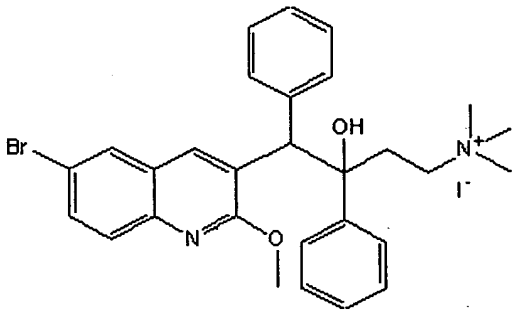


Uma mistura de composto intermediário 8 (preparado de acordo com A7)(0,009 mol) e hidrazina (0,01 mol) em etanol (70 ml) foi agitada e refluxada por 1 hora. O solvente foi evaporado à secura. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2. A solução orgânica foi lavada com K_2CO_3 10%, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0,1; 15-40 μm). As frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 2,6 g de composto final 9 (p.f. 204°C)(62%) como um sólido

amarelo-claro.

Exemplo B5

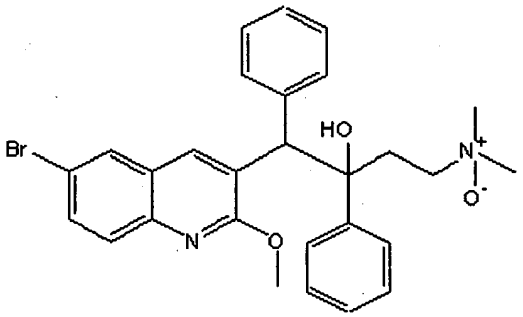
Preparação de composto final 10



CH_3I (0,0033 mol) foi adicionado em temperatura ambiente a uma solução de composto final 4 (preparado de acordo com B1)(0,003 mol) em 2-propanona (15 ml). O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 1,2 g de composto final 10 (p.f.: 198°C)(62%) como um sólido amarelo-claro.

Exemplo B6

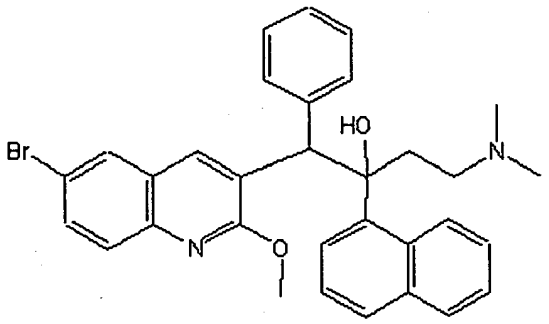
Preparação de composto final 11



Uma solução de ácido 2-cloro-peroxibenzóico (0,0069 mol) em CH_2Cl_2 (35 ml) foi adicionada em gotas em temperatura ambiente a uma solução de composto final 4 (preparado de acordo com B1)(0,0069 mol) em CH_2Cl_2 (35 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, lavada com K_2CO_3 10%, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado a partir de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 1,8 g de composto final 11 (p.f.: 208°C) como um sólido branco.

Exemplo B7

Preparação de composto final 12, 13, 14 e 15

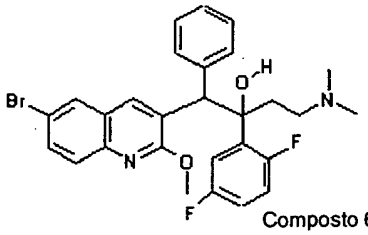


Composto 12 (A1)
Composto 13 (A2)
Composto 14 (A)
Composto 15 (B)

nBuLi 1,6 M (0,05 mol) foi lentamente adicionado a –20°C sob fluxo de N_2 a uma solução de N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,05 mol) em THF (80 ml). A mistura foi agitada a –20°C por 15 minutos, então resfriada para –70°C. Uma solução de composto intermediário 3 (preparado de acordo com A3)(0,046 mol) em THF (150 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 30 minutos. Uma solução de 0,055 mol de 3-(dimetil amino)-1-(1-naftil)-1-propanona em THF (120 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 3 horas, hidrolisada a –30°C com água e gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (sulfato de magnésio), filtrada, e o solvente foi evaporado. O resíduo (29 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$; 99,5/0,5/0,1; 15-35 μm). Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 3 g fração 1 e 4,4 g de fração 2. Fração 1 e 2 foram cristalizadas separadamente de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco, rendendo 2,2 g de diastereoisômero A composto final 14 (rendimento: 9%; p.f.: 210°C) como um sólido branco e 4 g de diastereoisômero B composto final 15 (Rendimento: 16%; p.f.: 244°C) como um sólido branco. Para obter os correspondentes enantiômeros, diastereoisômero A (composto final 14) foi purificado por cromatografia quiral sobre sílica-gel (eluente: hexano // EtOH; 99,95/0,05. Duas frações foram coletadas e o solvente foi evaporado. Rendimento: 0,233 g de enantiômero A1 (composto final 12)(p.f.: 118°C) como um sólido branco e 0,287 g de enantiômero A2 (composto final 13)(p.f.: 120°C) como um sólido branco.

Exemplo B8

Preparação de compostos finais 67, 68, 110 e 111

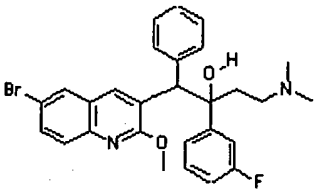


Composto 67 (A)
Composto 68 (B)

nBuLi 1,6 M (0,067 mol) foi lentamente adicionado a –20°C sob fluxo de N_2 a uma solução de N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0104 mol) em THF (50 ml). A mistura foi resfriada para –70°C. Uma solução de composto intermediário 3 (preparado de acordo com A3)(0,0087 mol) em THF (50 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 30 minutos. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(2,5-difluorfenil)-1-propanona (0,0122 mol) em THF (20 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 1 hora, então hidrolisada a –30°C com água e gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (6,3 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,2; 20-45 μm). Duas frações puras foram coletadas e seus solventes foram evaporados. Fração 1 (1,2 g) foi cristalizada de Et_2O. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,63 g de diastereoisômero A (composto final 67)(p.f.: 60°C; Y = 13%) como um sólido branco. Fração 2 (1 g) foi cristalizada de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,64 g de diastereoisômero B (composto final 68)(p.f.: 208°C; Y = 14%). 0,63 g de diastereoisômero A foram purificados por chiracel AD (eluente: heptano/iPrOH 99,95/0,05). Duas frações foram coletadas correspondendo a enantiômero A1 (composto final 110, 0,13 g; p.f.: 167°C) como um sólido branco e o enantiômero A2 (composto final 111, 0,086 g) como um óleo.

Exemplo B9

Preparação de compostos finais 38, 39, 108 e 109

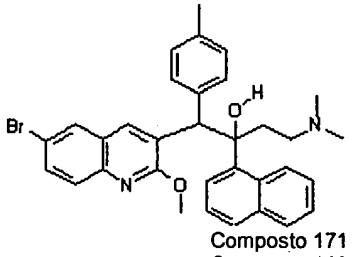


Composto 38(A)
Composto 39 (B)
Composto 108 (A1)
Composto 109 (A2)

nBuLi 1,6 M (0,04 mol) foi lentamente adicionado a –20°C sob fluxo de N_2 a uma solução de N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,04 mol) em THF (50 ml). A mistura foi resfriada para –70°C. Uma solução de composto intermediário 3 (preparado de acordo com A3)(0,0037 mol) em THF (100 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 30 minutos. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(2,5-difluorfenil)-1-propanona (0,044 mol) em THF (50 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 1 hora, então hidrolisada a –30°C com água e gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (20 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,2; 15-40 μm). Três frações puras foram coletadas e seus solventes foram evaporados. Fração 1 (2,8 g) foi cristalizada de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 1,45 g (7%) de diastereoisômero A (composto final 38)(p.f.: 198°C) como um sólido branco. Fração 2 (3,4 g) foi cristalizada a partir de DIPE. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 1,55 g(8%) de diastereoisômero B (composto final 39)(p.f.: 207°C) como um sólido branco. Parte de fração de composto final 38 (1 g) foi separada em seus enantiômeros por cromatografia quiral (eluente: hexano / 2-propanol 99,9/0,1; coluna: CHIRACEL OD). Duas frações puras foram coletadas e seus solventes foram evaporados. O resíduo foi cristalizado de pentano. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,3 g de enantiômero A1 (composto final 108)(p.f.: 160°C) como um sólido branco e 0,26 g de enantiômero A2 (composto final 109)(p.f.: 156°C) como um sólido branco.

Exemplo B10

Preparação de compostos finais 71 e 72



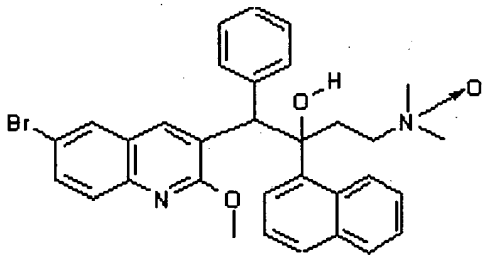
Composto 171 (A)
Composto 172 (B)

nBuLi 1,6 M (0,0042 mol) foi lentamente adcionado a –20°C sob fluxo de N_2 a uma solução de N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0042 mol) em

THF (20 ml). A mistura foi resfriada para –70°C. Uma solução de composto intermediário 9 (preparado de acordo com A1) (0,0038 mol) em THF (50 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 30 minutos. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(1-naftil)-1-propanona (0,0059 mol) em THF (20 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 1 hora, então hidrolisada a –30°C com água e gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2,2 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 15-40 μm). Duas frações puras foram coletadas e seus solventes foram evaporados. Fração 1 (0,17 g) foi cristalizada a partir de Et_2O. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,05 g de diastereoisômero A (composto final 71)(p.f.: 174°C; Rendimento = 3%) como um sólido branco. Fração 2 (0,27 g) foi cristalizada de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,053 g de diastereoisômero B (composto final 72)(p.f.: 178°C; Rendimento = 4%) como um sólido branco.

Exemplo B11

Preparação de composto final 99

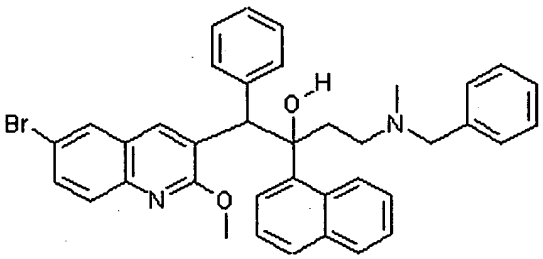


Composto 99 (A1)

Uma solução de ácido 3-cloroperóxibenzóico (0,0036 mol) em CH_2Cl_2 (10 ml) foi adicionada em gotas em temperatura ambiente a uma solução de composto final 12 (enantiômero A1) (preparado de acordo com B7)(0,0069 mol) em CH_2Cl_2 (35 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, lavada com K_2CO_3 10%, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi cristalizado de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e seco. Rendimento: 0,16 g de composto final 99 (p.f.: 218°C; Y = 78%) como um sólido branco.

Exemplo B12

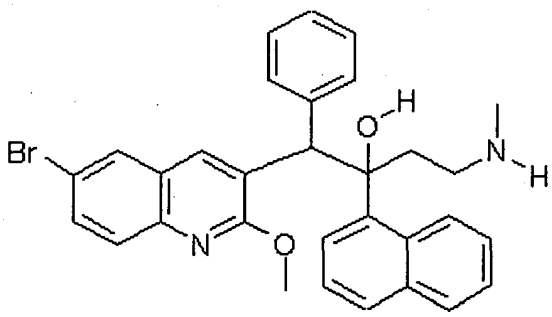
Preparação de composto final 110



nBuLi 1,6 M (0,0075 mol) foi lentamente adcionado a –20°C sob fluxo de N_2 a uma solução de N-(1-metil etil)-2-propanamina (0,0075 mol) em THF (30 ml). A mistura foi resfriada para –70°C. Uma solução de composto intermediário 3 (preparado de acordo com A3) (0,0062 mol) em THF (20 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 30 minutos. Uma solução de 0,0075 mol de composto intermediário 14 (preparado de acordo com o Exemplo A9) em THF (10 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 90 minutos, então hidrolisada a –30°C com água e gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (3 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: ciclo hexano / EtOAc; 15-40 μm). O composto final 110 (1,5 g; Rendimento = 38%) foi obtido como um óleo.

Exemplo B13

Preparação de compostos finais 111 e 112



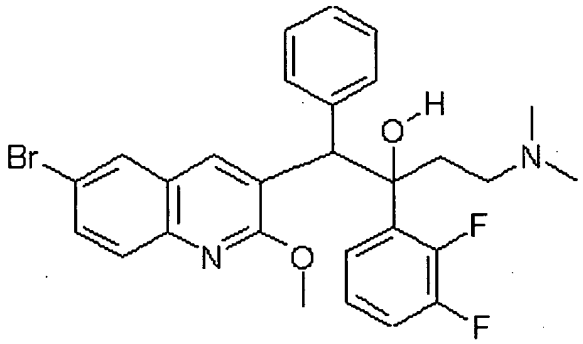
Composto final 111 (A)
Composto final 112 (B)

Cloro formiato de 1-cloroetila (0,25 ml, 0,0023 mol) foi adicionado em temperatura ambiente sob nitrogênio a uma solução do derivado 111 (1,5 g, 0,0023 mol) em diclorometano (30 ml). A mistura foi agitada a 80°C por 1 hora. O solvente foi evaporado e o metanol (15 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada e refluxada por 30 minutos. Após evaporação, o resíduo

(1,49 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (15-40 μm). A primeira fração coletada foi cristalizada de DIPE para render (0,168 g; p.f.: 204°C; Rendimento = 13%) composto final 111 como o diastereoisômero A. A segunda fração coletada correspondeu a composto final 112 como o diastereoisômero B (0,298 g; p.f.: 225°C; Rendimento = 23%).

Exemplo B14

Preparação de compostos finais 113 e 114

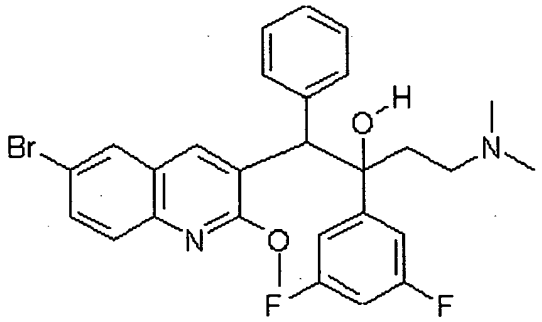


Composto final 113 (A)
Composto final 114 (B)

nBuLi 1,6 M (3,5 ml; 0,0056 mol) foi lentamente adcionado a –20°C sob fluxo de N_2 a uma solução de N-(1-metil etil)-2-propanamina (770 μl;0 ,0055 mol) em THF (20 ml). A mistura foi resfriada para –70°C. Uma solução de composto intermediário 3 (preparado de acordo com A3) (1,5 g;0,0047 mol) em THF (20 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 30 minutos. Uma solução de composto intermediário 15 (1 g; 0,0047 mol) em THF (10 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 3 horas, então hidrolisada a –30°C com água e gelo e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca (sulfato de magnésio), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (2,8 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 15-40 μm). Duas frações puras foram coletadas e seus solventes foram evaporados. Fração 1 (0,149 g) foi cristalizada de DIPE para render composto final 113 (0,14 g; p.f.: 185°C; Rendimento = 6%) como um pó branco. Fração 2 (0,14 g) foi cristalizada de Et_2O para render composto final 114 (0,14 g; p.f.: 210°C; Rendimento = 6%) como um pó branco.

Exemplo B15

Preparação de compostos finais 115, 116, 117 e 118

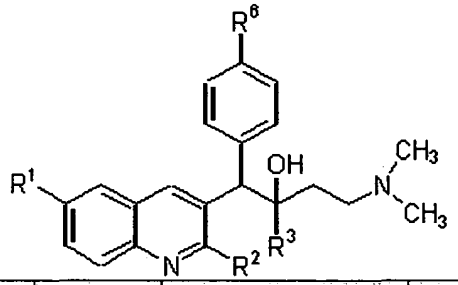


Composto final 115 (diastereoisômero A)
Composto final 115 (diastereoisômero B)
Composto final 115 (enantiômero A1)
Composto final 115 (enantiômero A2)

nBuLi 1,6 M (4,6 ml; 0,0074 mol) foi lentamente adcionado a –20°C sob fluxo de N_2 a uma solução de N-(1-metil etil)-2-propanamina (1 ml;0 ,0071 mol) em THF (20 ml). A mistura foi resfriada para –70°C. Uma solução de composto intermediário 15 (preparado de acordo com A10) (2 g;0,0061 mol) em THF (10 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 30 minutos. Uma solução de 3-(dimetilamino)-1-(3,5-difluorfenil)-1-propanona (preparada de acordo com A10)(2g; 0,0094 mol) em THF (15 ml) foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada a –70°C por 2 horas, então hidrolisada a –30°C com NH_4Cl aquoso 10% e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (4,5 g) foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/iPrOH/NH_4OH 99,5/0,5/0,05; 15-40 μm). Duas frações puras foram coletadas e seus solventes evaporados. Fração 1 (0,67 g; Rendimento = 20%) foi cristalizada de DIPE para render composto final 115 (0,29 g; p.f.: 192°C; Rendimento = 9%) como um pó branco. Fração 2 (0,46 g) foi cristalizada de Et_2O para render composto final 116 (0,22 g; p.f.: 224°C; Rendimento = 7%) como um pó branco. A partir de 0,1 g de composto final 115, compostos finais 116 e 117 (enantiômeros) foram separados sobre CHIRACEL OD (eluente: heptano / iPrOH 99,9/0,1; 15-40 μm). Duas frações foram coletadas e cristalizadas de Et_2O para render composto final 116 (0,05 g; p.f.: 161°C; Rendimento = 100%) como um pó branco e composto final 117 (0,043 g; p.f.: 158°C; rendimento = 98%) como um pó branco.

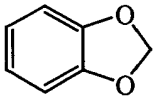
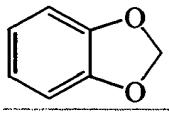
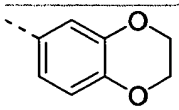
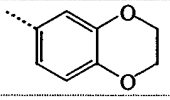
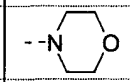
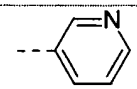
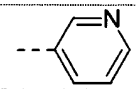
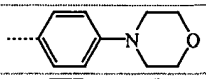
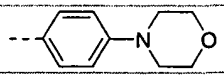
Os seguintes compostos finais foram preparados de acordo com os processos descritos acima:

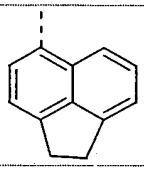
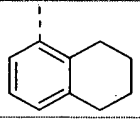
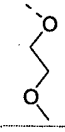
Tabela 1:

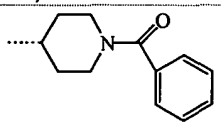
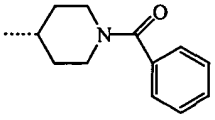
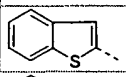
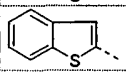
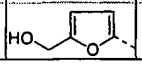


Com-posto Nº	Ex. Nº	R^1	R^2	R^3	R^6	Estereoquímica e pontos de fusão
1	B1	Br	OCH_3	fenila	H	(A1); 194°C
2	B1	Br	OCH_3	fenila	H	(A2); 191°C
3	B1	Br	OCH_3	fenila	H	(A); 200°C
4	B1	Br	OCH_3	fenila	H	(B); 190°C
16	B1	Br	OCH_3	4-clorofenila	H	(A); 200°C
17	B1	Br	OCH_3	4-clorofenila	H	(B); 190°C
20	B1	Br	OCH_3	2-tienila	H	(A); 96°C
21	B1	Br	OCH_3	2-tienila	H	(B); 176°C
22	B1	CH_3	OCH_3	fenila	H	(A); 148°C
23	B1	CH_3	OCH_3	fenila	H	(B); 165°C
24	B1	Br	OCH_3	3-tienila	H	(A); 162°C
25	B1	Br	OCH_3	3-tienila	H	(B); 160°C
26	B1	fenila	OCH_3	fenila	H	(A); 174°C
27	B1	fenila	OCH_3	fenila	H	(B); 192°C
28	B1	F	OCH_3	fenila	H	(A); 190°C
29	B1	F	OCH_3	fenila	H	(B); 166°C
30	B1	Cl	OCH_3	fenila	H	(A); 170°C
31	B1	Cl	OCH_3	fenila	H	(B); 181°C
32	B1	Br	SCH_3	fenila	H	(A); 208°C
33	B1	Br	SCH_3	fenila	H	(B); 196°C
34	B1	OCH_3	OCH_3	fenila	H	(A); 165°C
35	B1	OCH_3	OCH_3	fenila	H	(B); 165°C

Com-posto Nº	Ex. Nº	R^1	R^2	R^3	R^6	Estereoquímica e pontos de fusão
36	B1	Br	OCH_3	fenila	Cl	(A); 197°C
37	B1	Br	OCH_3	fenila	Cl	(B); 221°C
38	B9	Br	OCH_3	3-flúor fenila	H	(A); 198°C
39	B9	Br	OCH_3	3-flúor fenila	H	(B); 207°C
108	B9	Br	OCH_3	3-flúor fenila	H	(A1); 160°C
109	B9	Br	OCH_3	3-flúor fenila	H	(A2); 156°C
40	B1	H	OCH_3	fenila	H	(A); 152°C
41	B1	H	OCH_3	fenila	H	(B); 160°C
42	B1	H	OCH_3	CH_3	H	(A); 140°C
43	B1	H	OCH_3	CH_3	H	(B); 120°C
59	B1	Br	OH	fenila	H	(A); >260°C
60	B1	Br	OH	fenila	H	(B); 215°C
5	B2	Br	OCH_2CH_3	fenila	H	(A); 162°C
6	B2	Br	OCH_2CH_3	fenila	H	(B); 74°C
7	B3	Br	H	fenila	H	(A); 98°C
8	B3	Br	H	fenila	H	(B); 180°C
12	B7	Br	OCH_3	1-naftila	H	(A1); 118°C
13	B7	Br	OCH_3	1-naftila	H	(A2); 120°C
14	B7	Br	OCH_3	1-naftila	H	(A); 210°C
15	B7	Br	OCH_3	1-naftila	H	(B); 244°C
45	B7	Br	OCH_3	2-naftila	H	(A); 262°C
46	B7	Br	OCH_3	2-naftila	H	(B); 162°C
67	B8	Br	OCH_3	2,5-diflúor fenila	H	(A); 60°C
68	B8	Br	OCH_3	2,5-diflúor fenila	H	(B); 208°C
110	B8	Br	OCH_3	2,5-diflúor fenila	H	(A1); 167°C
111	B8	Br	OCH_3	2,5-diflúor fenila	H	(A2); óleo
69	B1	Br	OCH_3	2-flúor fenila	H	(A); óleo
70	B1	Br	OCH_3	2-flúor fenila	H	(B); óleo
71	B1	Br	OCH_3	1-naftila	CH_3	(A); 174°C

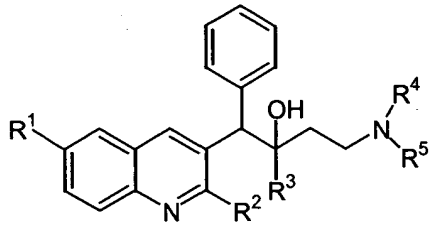
Com-posto Nº	Ex. Nº	R^1	R^2	R^3	R^6	Estereoquímica e pontos de fusão
72	B1	Br	OCH_3	1-naftila	CH_3	(B); 178°C
73	B1	Br	OCH_3	1-naftila	Cl	(B); 174°C
74	B1	Br	OCH_3	1-naftila	Cl	(A); 110°C
75	B1	Br	OCH_3		H	(A); 196°C
76	B1	Br	OCH_3		H	(B); 130°C
77	B1	Br	OCH_3		H	(A); 202°C
78	B1	Br	OCH_3		H	(B); 202°C
79	B1	Br		1-naftila	H	(A); >250°C
80	B1	Br	OCH_3	4-ciano fenila	H	(A); 224°C
81	B1	Br	OCH_3	4-ciano fenila	H	(B); 232°C
82	B1	CH_3	OCH_3	1-naftila	H	(A); 202°C
83	B1	CH_3	OCH_3	1-naftila	H	(B); 198°C
84	B1	fenila	OCH_3	1-naftila	H	(A); 248°C
85	B1	fenila	OCH_3	1-naftila	H	(B); 214°C
86	B1	Br	OCH_3		H	(A); 184°C
87	B1	Br	OCH_3		H	(B); 186°C
88	B1	Br	SCH_3	1-naftila	H	(A); 240°C
89	B1	Br	OCH_3		H	(A); 236°C
90	B1	Br	OCH_3		H	(B); 206°C
91	B1	H	OCH_3	1-naftila	H	(A); 178°C
92	B1	H	OCH_3	1-naftila	H	(B); 160°C
93	B1	H	OCH_3	3-flúor fenila	H	(A); 178°C
94	B1	H	OCH_3	3-flúor fenila	H	(B); 182°C
95	B1	Br	OCH_3	2-fenil etila	H	(A); 178°C

Com-posto Nº	Ex. Nº	R^1	R^2	R^3	R^6	Estereoquímica e pontos de fusão
96	B1	Br	OCH_3	2-fenil etila	H	(B); 146°C
97	B1	OCH_3	OCH_3	1-naftila	H	(A); 168°C
98	B1	OCH_3	OCH_3	1-naftila	H	(B); 154°C
113	B14	Br	OCH_3	2,3-diflúor fenila	H	(A); 128°C
114	B14	Br	OCH_3	2,3-diflúor fenila	H	(B); 213°C
115	B15	Br	OCH_3	3,5-diflúor fenila	H	(A); 192°C
116	B15	Br	OCH_3	3,5-diflúor fenila	H	(B); 224°C
117	B15	Br	OCH_3	3,5-diflúor fenila	H	(A1); 161°C
118	B15	Br	OCH_3	3,5-diflúor fenila	H	(A2); 158°C
119	B7	Cl	OCH_3	1-naftila	H	(A); 212°C
120	B7	Cl	OCH_3	1-naftila	H	(B); 236°C
122	B7	Br	OCH_3		H	(B); 227°C
127	B7	Br	OCH_3	5-bromo-2-naftila	H	(A); 226°C
130	B7	Br	OCH_3	5-bromo-2-naftila	H	(B); 220°C
131	B1	Br	OCH_3		H	(A); 206°C
134	B9	OCH_3	OCH_3	3-flúor fenila	H	(A); 172°C
135	B9	OCH_3	OCH_3	3-flúor fenila	H	(B); 182°C
143	B7	Br	OCH_3	3-bromo-1-naftila	H	(A); 234°C
150	B7	Br	OCH_3	3-bromo-1-naftila	H	(B); 212°C
159	B8	Br	OCH_3	2,5-diflúor fenila	H	(A1); 208°C
160	B8	Br	OCH_3	2,5-diflúor fenila	H	(A2); 167°C
162	B7	Br	OCH_3	6-metóxi-2-naftila	H	(A); 206°C
163	B7	Br	OCH_3	6-metóxi-2-naftila	H	(B); 206°C
164	B9	Br		3-flúor fenila	H	(A); 118°C

Com-posto Nº	Ex. Nº	R^1	R^2	R^3	R^6	Estereoquímica e pontos de fusão
165	B9	Br		3-flúor fenila	H	(B); óleo
167	B8	Br	OCH_3	2,6-diflúor fenila	H	(B); 180°C
174	B9		OCH_3	3-flúor fenila	H	(A); 159°C
175	B9		OCH_3	3-flúor fenila	H	(B); 196°C
176	B7	Br		1-naftila	H	(A); óleo
179	B9	CN	OCH_3	3-flúor fenila	H	(A); 213°C
180	B9	CN	OCH_3	3-flúor fenila	H	(B); 163°C
181	B9	Br	OCH_3	4-flúor fenila	H	(A); 198°C
182	B9	Br	OCH_3	4-flúor fenila	H	(B); 238°C
183	B1	Br	OCH_3	3-triflúor-metil fenila	H	(A); 170°C
188	B1	Br	OCH_3	1,4-pirimidin-2-ila	H	(A); 110°C
189	B1	Br	OCH_3	1,4-pirimidin-2-ila	H	(B); 145°C
195	B15	Br	OCH_3	3,4-diflúor fenila	H	(A); 250°C
196	B15	Br	OCH_3	3,4-diflúor fenila	H	(B); 184°C
201	B1	Br	OCH_3		H	(A); 214°C
202	B1	Br	OCH_3		H	(B); 246°C
203	B9		OCH_3	3-flúor fenila	H	(A); 225°C
204	B9		OCH_3	3-flúor fenila	H	(B); 216°C
205	B7	Br	OCH_3	1-naftila	F	(A); 213°C
206	B7	Br	OCH_3	1-naftila	F	(B); 213°C
207	B15	F	OCH_3	3,5-diflúor fenila	H	(A); 232°C
208	B15	F	OCH_3	3,5-diflúor fenila	H	(B); 188°C
212	B7		OCH_3	1-naftila	H	(B); 220°C

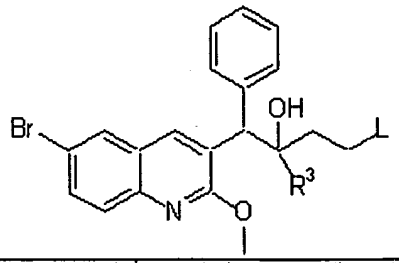
Com-posto Nº	Ex. Nº	R^1	R^2	R^3	R^6	Estereoquímica e pontos de fusão

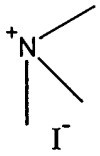
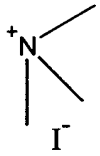
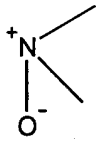
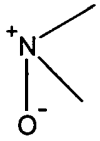
Tabela 2:

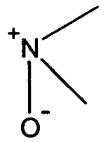
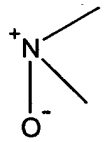
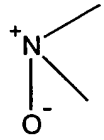
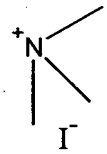
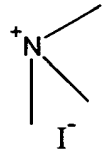
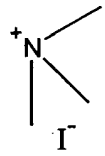


Com-posto Nº	Ex. Nº	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Dados físicos (pontos de sal/fusão)e estereoquímica
18	B1	Br	OCH_3	fenila	CH_2CH_3	CH_2CH_3	.etanodioato (2:3); (A); 230°C
19	B1	Br	OCH_3	fenila	CH_2CH_3	CH_2CH_3	.etanodioato (2:3), (B); 150°C
44	B4	Br	OCH_3	fenila	H	H	(A); 190°C
9	B4	Br	OCH_3	fenila	H	H	(B); 204°C
141	B7	Br	OCH_3	2-naftila	CH_3	CH_2CH_3	(A); 188°C
142	B7	Br	OCH_3	2-naftila	CH_3	CH_2CH_3	(B); 202°C
230	B12	Br	OCH_3	1-naftila	CH_3	benzila	/óleo
147	B7	Br	OCH_3	1-naftila	CH_3	CH_2CH_3	(A); 168°C
148	B7	Br	OCH_3	1-naftila	CH_3	CH_2CH_3	(B); 212°C
56	B13	Br	OCH_3	1-naftila	CH_3	H	(A); 204°C
214	B13	Br	OCH_3	1-naftila	CH_3	H	(B); 225°C

Tabela 3:



Composto Nº	Ex. Nº	R^3	L	Estereoquímica e pontos de fusão
47	B1	fenila	1-piperidinila	(A); 190°C
48	B1	fenila	1-piperidinila	(B); 210°C
128	B1	2-naftila	1-piperidinila	(A); 254°C
129	B1	2-naftila	1-piperidinila	(B); 212°C
49	B1	fenila	1-imidazolila	(A); 216°C
50	B1	fenila	1-imidazolila	(B); 230°C
51	B1	fenila	1-(4-metil)piperazinila	(A); 150°C
52	B1	fenila	1-(4-metil)piperazinila	(B); 230°C
53	B1	fenila	1-(1,2,4-triazolila)	(A); 180°C
54	B1	fenila	1-(1,2,4-triazolila)	(B); 142°C
55	B1	fenila	tiomorfolinila	(A); óleo
57	B5	fenila		(A); 244°C
10	B5	fenila		(B); 198°C
58	B6	fenila		(A); 208°C
11	B6	fenila		(B); 208°C

Composto Nº	Ex. Nº	R^3	L	Estereoquímica e pontos de fusão
99	B11	1-naftila		(A1); 218°C
100	B6	1-naftila		(A2); 218°C
101	B6	1-naftila		(B); 175°C
102	B5	1-naftila		(A2); 210°C
103	B5	1-naftila		(B); >250°C
121	B5	1-naftila		(A1); 210°C
123	B1	fenila	morfolinila	(A); 226°C
124	B1	fenila	morfolinila	(B); 210°C
136	B7	2-naftila	4-metil pirazinila	(A); 188°C
137	B7	2-naftila	4-metil pirazinila	(B); 232°C
139	B7	2-naftila	morfolinila	(A); 258°C
140	B7	2-naftila	morfolinila	(B); 214°C
144	B7	2-naftila	pirrolidinila	(A); 238°C
145	B7	1-naftila	1-piperidinila	(A); 212°C
146	B7	1-naftila	1-piperidinila	(B); 220°C
149	B7	1-naftila	4-metil pirazinila	(B); 232°C
151	B7	3-bromo-1-naftila	4-metil piperazinila	(A); 178°C
152	B7	3-bromo-1-naftila	4-metil piperazinila	(B); 226°C
153	B7	6-bromo-2-naftila	4-metil piperazinila	(A); 208°C

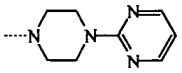
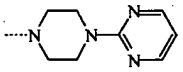
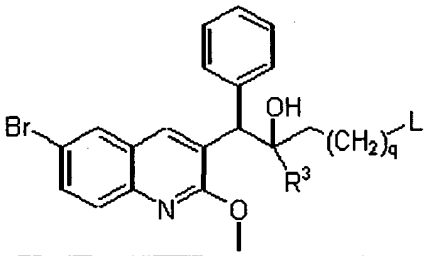
Composto Nº	Ex. Nº	R^3	L	Estereoquímica e pontos de fusão
154	B7	6-bromo-2-naftila	4-metil piperazinila	(B); 254°C
155	B7	6-bromo-2-naftila	1-piperidinila	(A); 224°C
156	B7	1-naftila	4-metil piperazinila	(A); 200°C
157	B7	6-bromo-2-naftila	1-pirrolidinila	(B); 220°C
158	B7	1-naftila	morfolinila	(B); 272°C
166	B7	6-bromo-2-naftila	1-piperidinila	(B); 218°C
170	B7	2-naftila	1-pirrolidinila	(A); 238°C
171	B7	2-naftila	1-pirrolidinila	(B); 218°C
172	B7	1-naftila	1,2,4-triazol-1-ila	/142°C
173	B7	1-naftila	1,2-imidazol-1-ila	(A); 222°C
177	B7	6-bromo-2-naftila	morfolinila	(A); 242°C
178	B7	6-bromo-2-naftila	morfolinila	(B); 246°C
187	B7	1-naftila	1,2-imidazol-1-ila	(B); 236°C
200	B7	2-naftila		(A); 254°C
209	B7	2-naftila		(B); 198°C

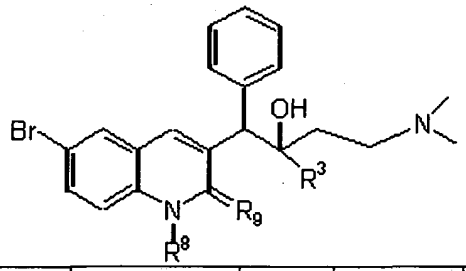
Tabela 4:



Composto Nº	Ex. Nº	R^3	Q	L	Estereoquímica e pontos de fusão
61	B1	fenila	0	$N(CH_3)_2$	(A); 220°C
62	B1	fenila	0	$N(CH_3)_2$	(B); 194°C
63	B1	fenila	2	$N(CH_3)_2$	(A); 150°C
64	B1	fenila	2	$N(CH_3)_2$	(B); 220°C
125	B7	2-naftila	2	$N(CH_3)_2$	(A); 229°C
126	B7	2-naftila	2	$N(CH_3)_2$	(B); 214°C
65	B1	fenila	3	$N(CH_3)_2$	(A); 130°C

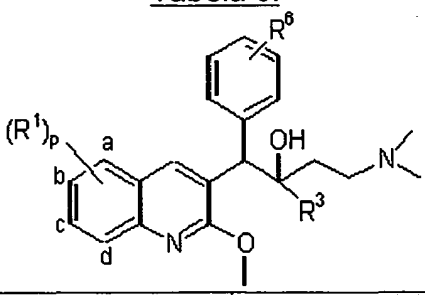
Composto Nº	Ex. Nº	R^3	Q	L	Estereroquímica e pontos de fusão
66	B1	fenila	3	$N(CH_3)_2$	(B); 170°C
132	B7	2-naftila	2	pirrolidinila	(A); 227°C
133	B7	2-naftila	2	pirrolidinila	(B); 222°C
161	B7	2-naftila	2	morfolinila	(B); 234°C
186	B7	1-naftila	2	$N(CH_3)_2$	(A); 187°C
190	B7	2-naftila	3	$N(CH_3)_2$	(A); 170°C
191	B7	2-naftila	3	$N(CH_3)_2$	(B); 145°C
192	B7	2-naftila	2	$N(CH_2CH_3)_2$	(A); 90°C
193	B7	2-naftila	2	$N(CH_2CH_3)_2$	(B); 202°C
194	B7	1-naftila	2	pirrolidinila	(B); 206°C
197	B7	1-naftila	3	$N(CH_3)_2$	(A); 160°C
198	B7	2-naftila	2	morfolinila	(A); 215°C
199	B7	1-naftila	2	$N(CH_2CH_3)_2$	(A); 185°C
210	B7	1-naftila	2	morfolinila	(B); 222°C
211	B7	1-naftila	2	morfolinila	(A); 184°C

Tabela 5:



Composto Nº	Ex. Nº	R^3	R^8	R^9	Estereoquímica e pontos de fusão
104	B1	fenila	-CH=CH-N=		(A); 170°C
105	B1	fenila	-CH=CH-N=		(B); 150°C
106	B1	fenila	CH_3	=O	(A); 224°C
107	B1	fenila	CH_3	=O	(B); 180°C
138	B7	1-naftila	H	=O	(A1); >260°C

Tabela 6:



Com-posto Nº	Ex. Nº	R^1				R^3	R^6	Esterero-química e pontos de fusão
		a	b	c	d			
215	B9	H	Br	CH_3	H	3-flúor fenila	H	(A); 197°C
216	B9	H	Br	CH_3	H	3-flúor fenila	H	(B); 158°C
217	B7	H	H	Br	H	1-naftila	H	(A); 212°C
218	B7	H	H	Br	H	1-naftila	H	(B); 172°C
219	B9	H	Br	H	CH_3	3-flúor fenila	H	(A); 220°C
220	B9	H	Br	H	CH_3	3-flúor fenila	H	(B); 179°C
221	B7	Br	H	H	H	1-naftila	H	(A); 170°C
224	B7	Br	H	H	H	1-naftila	H	/205°C
222	B7	H	Br	H	H	1-naftila		(A); 155°C
223	B7	H	Br	H	H	1-naftila		(B); 205°C
225	B7	H	Br	CH_3	H	1-naftila	H	(A); 238°C
226	B7	H	Br	CH_3	H	1-naftila	H	(B); 208°C
227	B15	H	Br	CH_3	H	3,5-diflúor fenila	H	(A); 195°C
228	B15	H	Br	CH_3	H	3,5-diflúor fenila	H	(B); 218°C
229	B7	H	CH_3	CH_3	H	1-naftila	H	(A); 238°C

C. Exemplos Farmacológicos

C.1. Processo In-Vitro para testes de compostos contra M. tuberculosis

Placas de microtitulação plásticas de 96 cavidades estéreis, de fundo plano, foram enchidas com 100 μl de meio de caldo Middlebrook (1x). Subseqüentemente, soluções estoques (10 x concentração teste final) de compostos foram adicionadas em volumes de 25 μl a uma série de cavidades duplicatas em coluna 2 de modo a permitir avaliação de seus efeitos sobre crescimento bacterial. Diluições de cinco vezes seriais foram feitas diretamente nas placas de microtirulação a partir da coluna 2 a 11 usando um sistema robô encomendado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Pontas de pipetas foram trocadas cada 3 diluições para minimizar erros de pipetagem com compostos altamente hidrofóbicos. Amostras controles não-tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inoculum foram incluídas em cada placa de microtitulação. Aproximadamente 5000 CFU por cavidade de Mycobacterium tuberculosis (linhagem H37RV), em um volume de 100 μl em meio caldo Middlebrook (1x), foram adicionadas à filas A a H, exceto coluna 12. O mesmo volume de meio caldo sem inoculum foi adicionado à coluna 12 nas filas A até H. As culturas foram incubadas a 37°C por 7 dias em uma atmosfera umidificada (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). Um dia antes do fim de incubação, 6 dias após inoculação, Resazurin (1:5) foi adicionado a todas as cavidades em um volume de 20 μl e placas foram incubadas por outras 24 horas a 37°C. No dia 7 o crescimento bacterial foi quantificado fluorometricamente.

A fluorescência foi lida em um fluorímetro controlado por computador (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) em um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm. A porcentagem de inibição de crescimento obtida pelos compostos foi calculada de acordo com processos padrões, e dados MIC (representando IC90's expressas em microgramas/ml) focal calculados. Os resultados são mostrados na Tabela 5.

C.2. Processo in-vitro para testes de compostos para atividade anti-bacterial contra linhagem M.Smegmatis ATCC607.

Placas de microtitulação plásticas de 96 cavidades estéreis, de fundo plano foram enchidas com 180 μl de água deionizada estéril, suplementada com BSA 0,25%. Subseqüentemente, soluções estoques (7,8 x concentração teste final) de compostos foram adicionados em volumes de 45 μl a uma série de cavidades duplicatas em coluna 2 de modo a permitir avaliação de seus efeitos sobre crescimento bacterial. Diluições de cinco vezes seriais (45 μl em 180 μl) foram feitas diretamente nas placas de microtitulação a partir de coluna 2 para 11 usando um sistema robô encomendado (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Pontas de pipetas foram trocadas após cada 3 diluições para minimizar erros de pipetagem com compostos altamente hidrofóbicos. Amostras controles não-tratadas com (coluna 1) e sem (coluna 12) inoculum foram incluídas em cada placa de microtitulação. Aproximadamente 250 CFU por cavidade de inoculum de bactérias, em um volume de 100 μl em 2,8x meio caldo Mueller-Hinton, foram adicionadas às filas A até H, exceto coluna 12. O mesmo volume de meio de caldo sem inoculum foi adicionado à coluna 12 nas filas A até H. As culturas foram incubadas a 37°C por 48 horas em uma atmosfera de CO_2 5% umidificada (incubadora com válvula de ar aberta e ventilação contínua). No fim de incubação, dois dias após inoculação, o crescimento bacterial foi quantificado fluorometricamente. Para isso Alamar Ble (10x) foi adicionado a todas as cavidades em um volume de 20 μl e placas foram incubadas por outras 2 horas a 50°C.

A fluorescência foi lida em um flurímetro controlado por computrador (Cytofluor, Biosearch) em um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm (ganho 30). A % de inibição de crescimento obtida pelos compostos foi calculada de acordo com processos padrões. A pIC_{50} foi definida como a concentração inibidora 50% para crescimento bacterial. Os resultados são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de uma seleção in-vitro dos compostos de acordo com a invenção para M. tuberculosis (MIC) e M. smegmatis (pIC_{50})

Composto Nº	MIC	pIC_{50}
118	0,01	9,1

Composto Nº	MIC	pIC_{50}
174	0,06	6,8
12	0,07	8,7
115	0,07	8,6
69	0,13	8,5
71	0,14	8,5
113	0,27	8,6
5	0,33	7,8
32	0,33	7,4
109	0,33	8,2
16	0,34	6,8
37	0,34	7,9
67	0,34	8,6
110	0,34	8,5
164	0,36	7,9
183	0,36	8,3
208	0,38	7,9
98	0,51	7,9
216	0,85	8,0
26	1,00	7,2
22	1,11	7,2
203	1,15	8,0
28	1,41	7,3
30	1,46	7,8
179	1,48	7,0
135	1,50	7,4
91	1,51	7,5
188	1,60	7,2
24	1,62	7,2
63	1,64	6,7

Composto Nº	MIC	pIC_{50}
65	1,69	5,7
66	1,69	4,7
17	1,71	6,5
111	1,71	6,4
117	1,71	6,7
196	1,71	6,6
75	1,74	7,9
76	1,74	5,9
45	1,76	8,0
46	1,76	6,4
227	1,76	7,5
94	1,77	7,9
225	1,80	6,6
35	1,82	6,8
190	1,85	6,5
191	1,85	6,5
80	2,11	7,1
102	2,21	6,5
121	2,21	5,9
165	2,26	6,6
79	2,43	7,2
15	2,78	6,5
72	3,59	6,9
180	3,73	6,6
82	3,90	7,1
205	4,56	7,2
36	5,40	6,4
103	5,54	5,9
192	5,98	6,5

Composto Nº	MIC	pIC_{50}
44	6,01	5,9
64	6,54	5,8
19	6,72	6,5
195	6,82	6,5
52	7,06	6,4
172	7,30	5,7
31	7,31	5,8
134	7,52	6,5
92	7,55	6,5
83	7,78	5,8
62	7,79	5,9
27	7,97	5,9
6	8,23	5,8
33	8,27	6,0
38	8,30	7,9
39	8,30	6,1
181	8,30	6,9
182	8,30	6,3
41	8,51	5,9
215	8,52	6,2
220	8,52	5,3
116	8,58	6,6
138	8,58	6,6
47	8,65	6,5
48	8,65	5,8
84	8,76	7,0
85	8,76	5,9
23	8,79	6,4
14	8,80	6,8

Composto Nº	MIC	pIC_{50}
218	8,80	6,6
228	8,80	5,1
77	8,93	7,2
141	9,03	7,3
142	9,03	6,2
226	9,03	5,5
99	9,06	7,9
101	9,06	5,8
212	9,08	6,0
206	9,09	6,5
204	9,14	5,4
197	9,25	6,6
162	9,28	7,0
193	9,47	5,6
176	9,50	6,8
156	9,68	5,3
201	9,77	5,7
175	10,19	6,5
119	10,20	7,8
10	10,26	5,6
18	10,60	6,7
152	10,93	5,8
147	11,36	7,4
151	13,76	5,0
86	16,02	6,9
21	16,17	5,4
58	16,49	6,8
136	16,81	6,2
95	16,87	6,9

Composto Nº	MIC	pIC_{50}
125	18,01	4,4
97	20,17	5,9
25	20,36	5,2
96	21,24	6,2
40	21,38	4,7
73	23,49	8,0
8	23,83	5,7
127	25,26	6,9
189	25,43	5,5
57	25,77	5,4
222	30,35	8,0
93	35,31	4,8
9	37,92	4,5
61	39,04	4,5
229	40,09	7,1
87	40,23	5,0
120	40,60	5,9
20	40,63	5,9
11	41,42	4,6
81	42,14	5,4
137	42,23	4,6
219	42,69	5,8
56	43,01	7,2
114	43,01	5,9
167	43,01	5,5
13	44,13	6,7
107	44,13	5,8
217	44,13	6,9
221	44,13	6,5

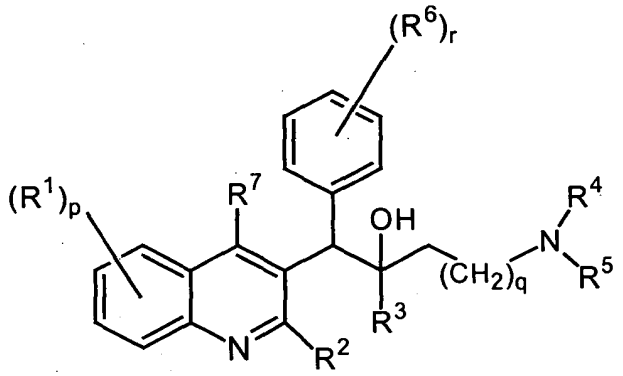
Composto Nº	MIC	pIC_{50}
224	44,13	4,9
42	44,34	6,3
43	44,34	4,4
131	44,45	6,9
29	44,46	5,9
78	44,76	5,8
55	44,77	5,1
88	45,40	6,8
100	45,40	7,1
34	45,66	5,1
170	46,19	5,6
171	46,19	4,3
163	46,51	5,9
129	47,31	4,7
132	47,31	4,4
194	47,31	4,9
199	47,47	6,5
7	47,54	4,6
207	48,05	5,2
149	48,50	5,1
202	48,98	4,8
130	50,32	5,3
143	50,39	6,9
70	52,35	5,8
144	52,46	7,0
157	52,46	5,6
49	52,85	5,4
50	52,85	5,0
53	52,94	5,1

Composto Nº	MIC	pIC_{50}
54	52,94	4,1
112	54,15	5,5
123	54,75	4,2
124	54,75	5,3
153	54,77	5,3
106	55,55	6,2
126	56,96	5,2
148	56,96	4,9
186	56,96	4,5
173	57,85	4,7
187	57,85	4,0
122	58,16	4,8
74	59,00	6,5
89	59,06	6,4
90	59,06	5,3
128	59,56	4,0
133	59,56	5,1
145	59,56	5,3
146	59,56	4,8
139	59,76	4,1
140	59,76	5,8
158	59,76	5,3
223	60,56	5,7
161	61,16	4,0
198	61,16	4,3
210	61,16	6,1
211	61,16	4,1
150	63,44	5,7
155	67,45	4,9

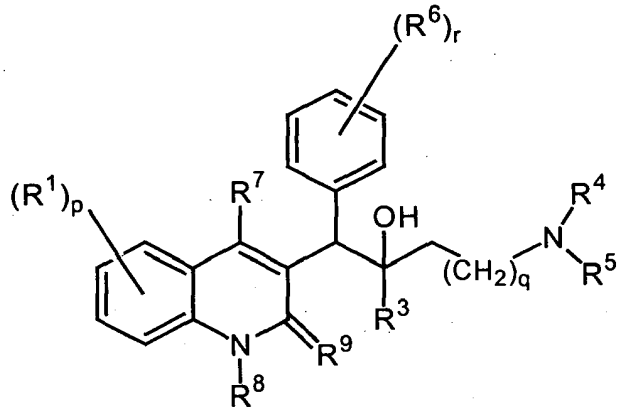
Composto Nº	MIC	pIC_{50}
166	67,45	4,1
200	67,47	4,9
209	67,47	4,0
177	67,65	4,0
178	67,65	4,5
154	68,95	4,9
1	n.d.	7,3
2	n.d.	6,8
3	n.d.	6,7
4	n.d.	5,7
51	n.d.	5,8
59	n.d.	5,1
60	n.d.	5,6
68	n.d.	6,4
104	n.d.	6,6
105	n.d.	6,0
108	n.d.	7,0

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a fórmula genérica (Ia) ou a fórmula genérica (Ib)



(Ia)

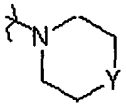


(Ib)

os seus sais de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitáveis, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e suas formas N-óxido, onde:

R^1 é hidrogênio, halo, haloalquila, ciano, hidróxi, Ar, Het, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquiloxialquila, alquiltioalquila, Ar-alquila, ou di(Ar) alquila;

p é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

R^2 é hidrogênio, hidróxi, tio, alquilóxi, alquilóxi alquilóxi, alquiltio, mono ou di(alquil) amino ou um radical de fórmula  onde Y é CH_2, O, S, NH ou N-alquila;

R^3 é alquila, Ar, Ar-alquila, Het ou Het-alquila;

q é um inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogênio, alquila ou benzila; ou

R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinila, 2H-pirrolila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, imidazolila, pirazolila, triazolila, piperidinila, piridinila, piperazinila, imidazolidinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, morfolinila, e tiomorfolinila, opcionalmente substituído com alquila, halo, haloalquila, hidróxi, alquilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, alquiltio, alquilóxi alquila, alquiltio alquila e pirimidinila;

R^6 é hidrogênio, halo, haloalquila, hidróxi, Ar, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquilóxi alquila, alquiltioalquila, Ar-alquila ou di(Ar)alquila; ou dois radicais R^6 vicinais podem ser tomados juntos para formação de um radical bivalente de fórmula =C-C=C=C-;

r é um número inteiro igual a 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

R^7 é hidrogênio, alquila, Ar ou Het;

R^8 é hidrogênio ou alquila;

R^9 é oxo; ou

R^8 e R^9 juntos formam o radical =N-CH=CH-.

alquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com halo, hidróxi, alquilóxi, ou oxo;

Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetraidro naftila, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de hidróxi, halo, ciano, nitro, amino, mono- ou dialquilamino, alquila, haloalquila, alquilóxi, haloalquilóxi, carboxila, alquiloxicarbonila, amino carbonila, morfolinila e mono- ou dialquilaminocarbonila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila, tienila, oxazolila,

isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, e piridazinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de quinolinila, quinoxalinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzofuranila, benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4] dioxinila ou benzo[1,3]dioxolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode estar substituído sobre um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo de halo, hidróxi, alquila ou alquilóxi;

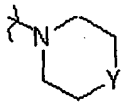
halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro, bromo e iodo e

haloalquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo 3 a 6 átomos de carbono, onde um ou mais átomos de carbono estão substituídos com um ou mais átomos halo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado em que

R^1 é hidrogênio, halo, ciano, Ar, Het, alquila, e alquilóxi;

p é um número inteiro igual a zero, 1, 2, 3 ou 4;

R^2 é hidrogênio, hidróxi, alquilóxi, alquiloxialquilóxi, alquiltio ou um radical de fórmula  onde Y é O;

R^3 é alquila, Ar, Ar-alquila, ou Het;

q é um número inteiro igual a zero, 1, 2, ou 3;

R^4 e R^5 cada um independentemente é hidrogênio, alquila ou benzila; ou

R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados podem formar um radical selecionado do grupo de pirrolidinila, imidazolila; triazolila, piperidinila, piperazinila, pirazinila, morfolinila, e tiomorfolinila, opcionalmente substituído com alquila e pirimidinila;

R^6 é hidrogênio, halo, ou alquila; ou dois radicais R^6 vicinais podem ser tomados juntos para formação de um radical bivalente de fórmula =C-C=C=C-;

r é um número inteiro igual a 1; e

R^7 é hidrogênio;

R^8 é hidrogênio ou alquila;

R^9 é oxo; ou

R^8 e R^9 juntos formam o radical =N-CH=CH-.

alquila é um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; ou é um radical hidrocarboneto saturado cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono ligados a um radical hidrocarboneto saturado reto ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono; onde cada átomo de carbono pode estar opcionalmente substituído com halo, ou hidróxi;

Ar é um homociclo selecionado do grupo de fenila, naftila, acenaftila, tetraidro naftila, cada um opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada substituinte independentemente selecionado do grupo de halo, haloalquila, ciano, alquilóxi e morfolinila;

Het é um heterociclo monocíclico selecionado do grupo de N-fenoxipiperidinila, furanila, tienila, piridinila, pirimidinila; ou um heterociclo bicíclico selecionado do grupo de benzotienila, 2,3-diidrobenzo[1,4] dioxinila ou benzo[1,3] dixoolila; cada heterociclo monocíclico e bicíclico opcionalmente pode estar substituído sobre um átomo de carbono com 1, 2 ou 3 substituintes alquila; e

halo é um substituinte selecionado do grupo de flúor, cloro e bromo.

3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que, independentemente um do outro, R^1 hidrogênio, halo, Ar, alquila, ou alquilóxi, p = 1, R^2 é hidrogênio, alquilóxi ou alquiltio, R^3 é naftila, fenila ou tienila, cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo de halo e haloalquila, q = 0, 1, 2 ou 3, R^4 e R^5 cada um independentemente, são hidrogênio, ou alquila ou R^4 e R^5 juntos e incluindo o N ao qual eles estão ligados formam um radical selecionado do grupo de imidazolila, triazolila, piperidinila, piperazinila e tiomorfolinila, R^6 é hidrogênio, alquila ou halo, r é igual a 0 ou 1 e R^7 é hidro-

gênio.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3 caracterizado pelo fato de que, independentemente um do outro, R^1 é bromo, R^2 é alquilóxi, R^3 é naftila ou fenila, q = 1, R^4 e R^5 cada um independentemente, são hidrogênio, metila ou etila e R^6 é hidrogênio.

5. Composto é que degradado in vivo para render um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado em que o composto é:

- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(3,5-diflúor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,5-diflúor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-2-(2,3-diflúor-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(2-flúor fenil)-1-fenil-butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-naftalen-1-il-1-p-tolil butan-2-ol;
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-metilamino-2-naftalen-1-il-1-fenil-butan-2-ol; e
- 1-(6-bromo-2-metóxi-quinolin-3-il)-4-dimetilamino-2-(3-flúor fenil)-1-fenil-butan-2-ol,

os seus sais de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitáveis, as suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, para uso como uma medicação.

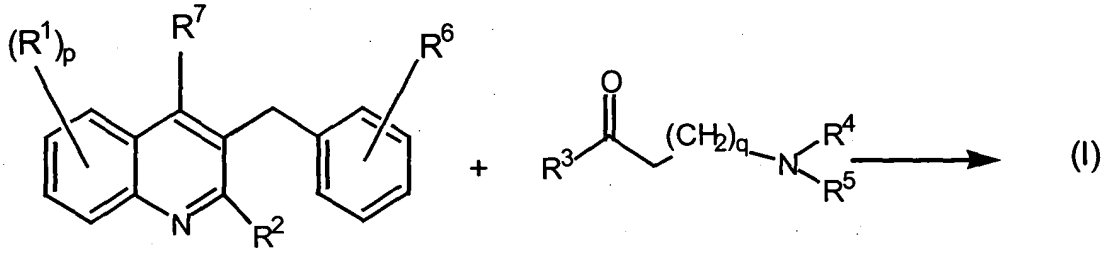
8. Composição compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz

de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

9. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou uma composição como definido na reivindicação 8 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças micobacteriais.

10. Processo de tratamento de um paciente sofrendo de, ou em risco de, uma doença micobacterial, que compreende administração ao paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou composição farmacêutica como definida na reivindicação 8.

11. Processo para preparação de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que um composto de Fórmula (II) é reagido com um composto de Fórmula (III) de acordo com a seguinte reação:



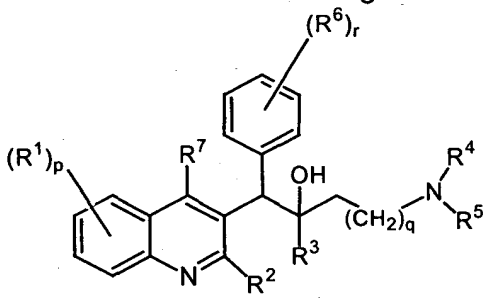
(II) (III)

onde R^1, p, R^2, R^3, q, R^4, R^5, R^6 e R^7 são definidos como na Fórmula (Ia).

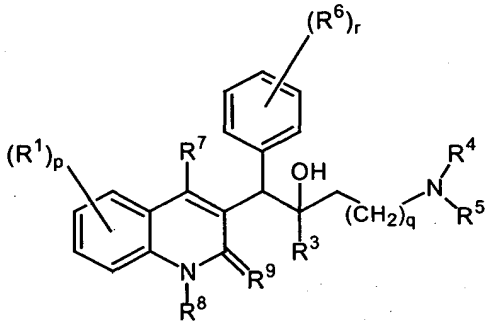
RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE QUINOLINA E SEU USO COMO INIBIDORES MICOBACTERIAIS".**

A presente invenção refere-se a novos derivados de quinolina substituídos de acordo com a fórmula genérica (Ia)



(Ia)



(Ib)

ou a fórmula genérica (Ib), seus sais de adição ácido ou básica farmaceuticamente aceitáveis, suas formas estereoquimicamente isoméricas, as suas formas tautoméricas e as suas formas N-óxido. Os compostos reivindicados são úteis para o tratamento de doenças micobacteriais, particularmente aquelas doenças causadas por micobactérias patogênicas como *Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. avium* e *M. marinum*. Em particular, compostos são reivindicados, nos quais, independentemente uns dos outros, R^1 é bromo, p = 1, R^2 é alquilóxi, R^3 é naftila ou fenila opcionalmente substituída, q = 1, R^4 e R^5 cada um independentemente, são hidrogênio, metila ou etila, R^6 é hidrogênio, r é igual a 0 ou 1 e R^7 é hidrogênio. É também reivindicada uma composição compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e, como ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos reivindicados, o uso dos compostos ou composições reivindicadas para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças micobacteriais e um processo para preparação de compostos reivindicados.